

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Totalsynthese von  $^{13}\text{C}$ -markierten Physarorubinsäuren  
A und B aus dem Schleimpilz *Physarum polycephalum*  
(Myxomycetes)

von  
Florian Blumenthal  
aus  
München

2002



## **Erklärung**

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. W. Steglich betreut.

## **Ehrenwörtliche Versicherung**

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, am 18. April 2002

Dissertation eingereicht am:	19. April 2002
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Steglich
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Heuschmann
Tag der mündlichen Prüfung:	28. Mai 2002



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1998 bis November 2001 unter der Leitung von Herrn *Prof. Dr. W. Steglich (Dr. B. Steffan)* am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

Herrn *Dr. B. Steffan* danke ich herzlich für die interessante Aufgabenstellung, das stets große Interesse am Fortschritt der Arbeit, für zahlreiche anregende Diskussionen und die vielfältigen Entwicklungsmöglichkeiten, die er mir bei dieser Arbeit gewährt hat.

Ein besonderer Dank gilt Herrn *Prof. Dr. W. Steglich* für die stets großzügige Unterstützung dieser Arbeit und für die Mühen, die mit dem Amt des Erstberichterstatters verbunden sind

Herrn *Prof. Dr. M. Heuschmann* danke ich für die Übernahme der Zweitberichterstattung.

Mein besonderer Dank gilt der analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie, allen voran Frau *C. Dubler* für die Durchführung von zahlreichen NMR-Messungen und Unterstützung bei den LC-NMR-Messungen, sowie Herrn *Dr. W. Spahl* und Herrn *R. Seidel* für die Aufnahme der Massenspektren. Mein Dank gilt ebenso Herrn *I. Brück* und Herrn *H. Huber* für die Aufnahme von IR- und UV/VIS-Spektren, sowie Frau *G. Käser* und Herrn *H. Schulz* für die Anfertigung von Elementaranalysen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) danke ich für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit im Rahmen des SFB 369.

Herrn *Prof. Dr. W. Marwan* (Uni Freiburg) danke ich für die Bereitstellung von Kulturen von *Physarum polycephalum*.



Für die lange und gute Zusammenarbeit und die freundschaftliche Atmosphäre, auch außerhalb des Labors, danke ich herzlich meinen jetzigen und ehemaligen Laborkolleginnen und -kollegen *S. Eisenbarth, M. Estermeier, T. Hohlfeld, Dr. H. Lehnert, D. Rolj*, sowie *G. Thumshirn, Dr. L.-H. Tseng, G. Glück, M. Haupt* und *M. Müller*.

Meinen Kommilitonen *C. Schindele, M. Lang, Dr. U. Braun, Dr. T. Haberer, Dr. C. Hundt, Dr. M. Ried, Dr. G. Seisenberger, Dr. S. Werner, Dr. S. Wild, B. Irlinger, Dr. C. Miksch* und *Dr. M. Maier* danke ich für die gute Zusammenarbeit während des Studiums und für den Erfahrungsaustausch und die (leider zu seltenen) Treffen während der Promotionszeit.

Desweiteren gilt mein Dank allen Pinguinen, Sängern, Orchestermusikern und Dirigenten, Bergsteigern und Skitourengeher, Radfahrern und Bahnfahrern, Tauchern, Surfern und Siedlern, und ganz besonders meiner Familie, die mir während der Zeit des Studiums und der Promotion den nötigen Ausgleich in der Freizeit gegeben haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.





„Der unermesslich reichen, stets sich erneuernden Natur gegenüber wird der Mensch, soweit er auch in der wissenschaftlichen Erkenntnis fortgeschritten sein mag, immer das sich wundernde Kind bleiben und muss sich stets auf neue Überraschungen gefasst machen.“

(Max Planck)



# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>A. ALLGEMEINER TEIL .....</b>	<b>3</b>
<b>1  PHYSARUM POLYCEPHALUM.....</b>	<b>3</b>
1.1  Einleitung .....	3
1.2  Beschreibung und taxonomische Einordnung.....	4
1.3  Lebenscyclus .....	5
1.4  Bisherige Untersuchungen.....	7
1.4.1  Blaulichreaktionen und Blaulichtrezeptoren .....	8
1.4.2  Bisher isolierte Naturstoffe .....	8
<b>2  NATÜRLICHE TETRAMSÄUREN.....</b>	<b>11</b>
2.1  Allgemeines .....	11
2.2  Strukturen und Wirkungen .....	12
2.2.1  Alkanoyl-Tetramsäuren.....	12
2.2.2  Polyenoyl-Tetramsäuren .....	14
2.3  Synthesen von Tetramsäuren.....	18
2.3.1  Phosphono-Tetramsäuren.....	18
2.3.2  Cyclisierung von $\beta$ -Ketoamiden .....	21
2.3.3  Synthesen mit <i>tert</i> -Butyl-3-oxobutanthioat.....	23
2.3.4  Weitere Tetramsäuresynthesen .....	25
<b>3  POLYENNATURSTOFFE.....</b>	<b>26</b>
3.1  Strukturen und Wirkungen .....	26
3.2  Synthesen von Polyensystemen .....	29
3.2.1  Die Wittig-Reaktion .....	29
3.2.2  Olefinierung mit metallierten Alkenen .....	32
3.2.3  Aldol-Kreuzkondensationen.....	34
3.2.4  Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfungen.....	35
3.2.4.1  Die Stille-Reaktion.....	35
3.2.4.2  Anwendungsbeispiele.....	37

<b>4</b>	<b>DIELS-ALDER-REAKTIONEN IN DER BIOSYNTHESE .....</b>	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>HPLC-NMR-KOPPLUNG .....</b>	<b>44</b>
<b>5.1</b>	<b>Experimenteller Aufbau .....</b>	<b>44</b>
5.1.1	Durchfluss-NMR-Probenkopf .....	45
5.1.2	Kopplung von Chromatographie und NMR-Spektroskopie .....	46
<b>5.2</b>	<b>Besonderheiten der HPLC-NMR-Kopplung .....</b>	<b>47</b>
5.2.1	Eluenten .....	47
5.2.2	Lösungsmittelunterdrückung .....	47
5.2.3	Betriebsarten der HPLC-NMR-Kopplung .....	48
<b>B.</b>	<b>SPEZIELLER TEIL .....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>50</b>
<b>6.1</b>	<b>Biosynthese der Pigmente aus <i>Physarum polycephalum</i> .....</b>	<b>50</b>
<b>6.2</b>	<b>Ziele dieser Arbeit .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>RETROSYNTHESE .....</b>	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>SYNTHESE VON POLYENOYL-TETRAMSÄUREN .....</b>	<b>55</b>
<b>8.1</b>	<b>Darstellung von Polyenaldehyden .....</b>	<b>55</b>
8.1.1	Wittig-Reaktionen .....	55
8.1.2	Acetalspaltung .....	59
8.1.3	ATPH-vermittelte Aldol-Kreuzkupplung .....	60
<b>8.2</b>	<b>Darstellung von Trienoyl-Tetramsäuren .....</b>	<b>62</b>
8.2.1	Trienoyl-Tetramsäuren über $\beta$ -Ketoamide .....	62
8.2.1.1	Modifizierung des Diketen-Aceton-Addukts .....	62
8.2.1.2	Darstellung von Aminosäurekomponenten .....	63
8.2.1.3	Darstellung von $\beta$ -Ketoamiden .....	65
8.2.1.4	Cyclisierungsversuche .....	66
8.2.2	Trienoyl-Tetramsäuren über Phosphono-Tetramsäuren .....	67
8.2.2.1	Darstellung von Phosphono-Tetramsäuren .....	67
8.2.2.2	HWE-Reaktionen von Phosphono-Tetramsäuren .....	71
<b>8.3</b>	<b>Synthese der Physarorubinsäuren A und B .....</b>	<b>73</b>
8.3.1	Darstellung der Stannyl- und Iodverbindungen .....	74

8.3.2	Stille-Kupplungen .....	79
8.3.3	Abspaltung der Schutzgruppen .....	81
<b>8.4</b>	<b>Synthese mit <math>^{13}\text{C}</math>-markierten Vorstufen.....</b>	<b>83</b>
8.4.1	[ $16\text{-}^{13}\text{C}$ ]Physarorubinsäure A .....	83
8.4.2	[ $10\text{-}^{13}\text{C}$ ]Physarorubinsäure B .....	84
<b>8.5</b>	<b>Analytik der Polyenoyl-Tetramsäuren.....</b>	<b>85</b>
8.5.1	„Metall-Effekt“ und Feinreinigung .....	85
8.5.2	$^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Tetramsäureeinheit.....	86
8.5.3	Vergleich von Syntheseprodukt und Naturstoff.....	88
8.5.4	$^1\text{H}$ -NMR-Spektren der $^{13}\text{C}$ -markierten Produkte .....	90
8.5.5	LC-NMR-Spektren der Naturstoffe .....	92
<b>9</b>	<b>AUSBLICK .....</b>	<b>96</b>
9.1	Verfütterungsexperimente.....	96
9.2	Synthese.....	97
<b>C. EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>		<b>99</b>
<b>10 ANALYTIK.....</b>		<b>99</b>
<b>11 SYNTHESE UND EXPERIMENTELLE DATEN.....</b>		<b>102</b>
11.1	Darstellung von Aminosäurederivaten.....	102
11.2	Darstellung von Polyenoylaldehyden .....	106
11.3	Modifizierungen des Diketen-Aceton-Addukts .....	112
11.4	Tetramsäuren aus Derivaten des Diketen-Aceton-Addukts.....	116
11.5	Darstellung von Phosphono-Tetramsäuren mit Diketen.....	121
11.6	Darstellung der Stannyl- und Iodverbindungen .....	125
11.6.1	$\text{C}_3$ -Bausteine .....	125
11.6.2	$\text{C}_5$ -Bausteine .....	128
11.6.3	$\text{C}_7$ -Bausteine .....	133
11.7	HWE-Reaktionen mit Phosphono-Tetramsäuren.....	137
11.8	Stille-Kupplungen .....	143

<b>11.9</b>	<b>Synthese mit <math>^{13}\text{C}</math>-markierten Vorstufen.....</b>	<b>151</b>
11.9.1	Synthese von $[16\text{-}^{13}\text{C}]$ -Physarorubinsäure A (2a).....	151
11.9.2	Synthese von $[10\text{-}^{13}\text{C}]$ -Physarorubinsäure B (3a).....	155

<b>ANHANG.....</b>	<b>159</b>
--------------------	------------

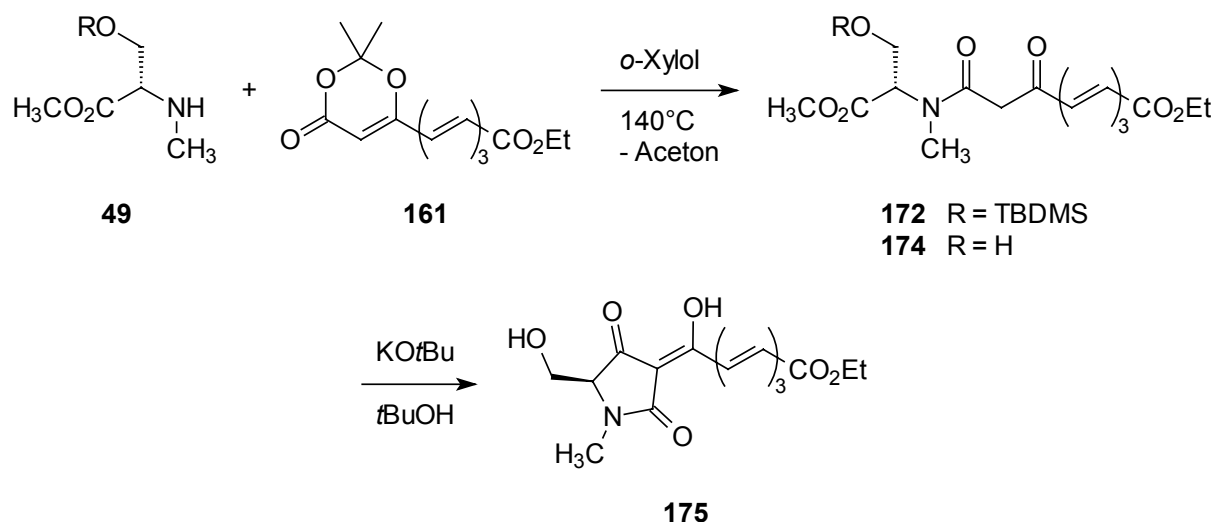
<b>12 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>159</b>
--------------------------------------	------------

<b>13 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>161</b>
--------------------------------------	------------

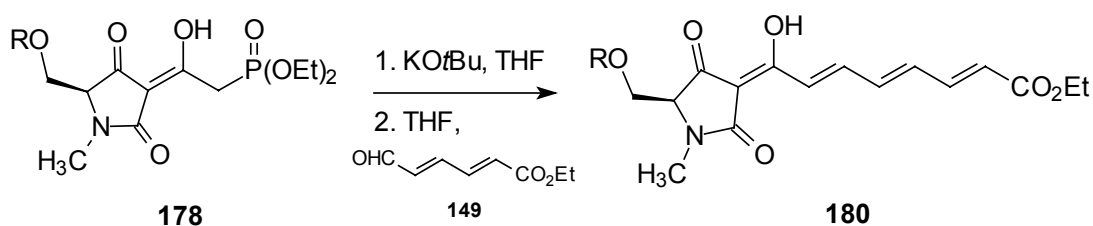
## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese der aus dem Myxomyceten *Physarum polycephalum* isolierten Physarorubinsäuren A (**2**) und B (**3**). Untersuchungen zur Biosynthese von Polycephalin C (**4**), einem weiteren Plasmodienfarbstoff aus *Physarum polycephalum*, lassen vermuten, dass **4** in einer intermolekularen Diels-Alder-Reaktion aus je einem Molekül **2** und **3** gebildet wird. Zur Bestätigung dieser Hypothese sollen Verfütterungsexperimente an *Physarum polycephalum* durchgeführt werden, für die  $^{13}\text{C}$ -markierte Physarorubinsäuren benötigt werden. Daher soll in dieser Arbeit eine Synthese für die Physarorubinsäuren A (**2**) und B (**3**) entwickelt werden.

Zur Darstellung der Tetramsäureeinheit in **2** und **3** werden zwei verschiedene Synthesewege zu 3-Acyl-Tetramsäuren untersucht, die beide vom Aminosäurederivat **49** ausgehen.



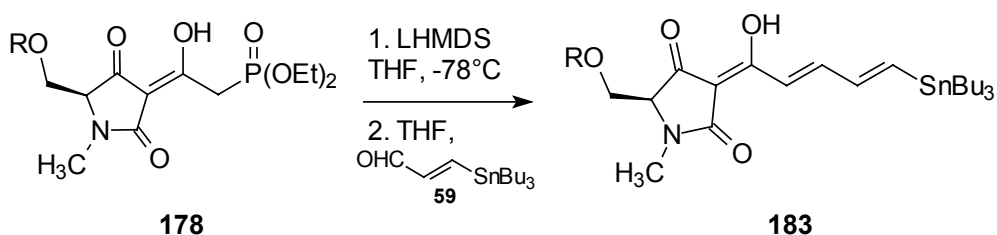
So führt die Thermolyse von **49** mit einem modifizierten Diketen-Aceton-Addukt **161**, sowie die anschließende Entschützung und Cyclisierung des  $\beta$ -Ketoamids **174** zur Trienoyl-Tetramsäure **175**. Bei der zweiten Möglichkeit werden Aminosäurederivate wie **49** durch Umsetzung mit Bromacetylacetyl bromid **40** und anschließende Behandlung mit Kaliumdiethylphosphit in entsprechende Phosphono-Tetramsäuren wie **178** überführt. Die anschließende Horner-



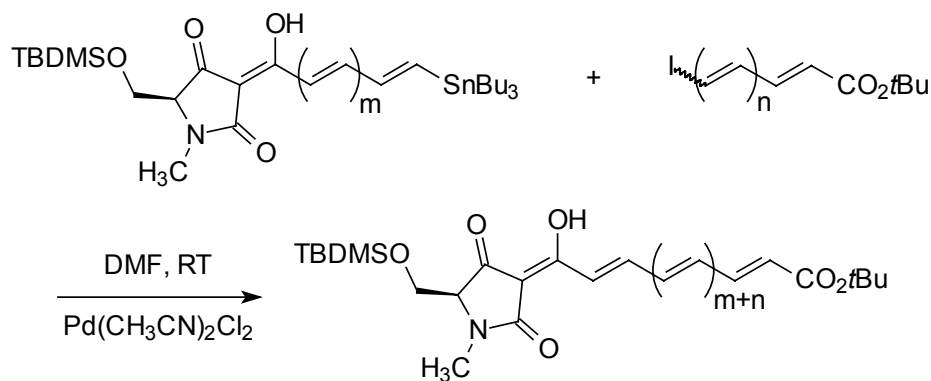
Wadsworth-Emmons-Reaktion von **178** mit einem Polyenaldehyd führt dann zur Trienoyl-Tetransäure **180**.

Die Synthese der Polyenaldehyde, die für die Synthese des modifizierten Diketen-Aceton-Addukts **161** und für die Reaktionen mit der Phosphono-Tetransäure **178** nötig sind, lässt sich jedoch nicht auf effektive Art auf höhere Polyenkettenslängen erweitern.

Das vollständige Polyengerüst der Physarorubinsäuren kann schließlich über eine Stille-Kupplung aufgebaut werden. Die dazu nötige Stannan Komponente **183** wird bei der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion der Phosphono-Tetransäure **178** mit Stannylpropenal **59** erhalten.



Die benötigten Dienyl- und Trienyljodide sind über Iod-Zinn-Austausch aus den entsprechenden Stannanen zugänglich, die ausgehend von **59** in Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen mit Triethylphosphonoacetat hergestellt werden können. Die Stille-Reaktionen dieser Iodide mit Stannan **183** ( $m = 2$ ) liefern die Physarorubinsäuren A (**2**) und B (**3**).



Als Schutzgruppen werden der TBDMS-Rest für die OH-Gruppe der Aminosäure und der *tert*-Butyl-Rest für die Säurefunktion verwendet. Beide Schutzgruppen können mit TFA/H<sub>2</sub>O 9:1 in einem Schritt abgespalten werden. Die Anzahl der Doppelbindungen ist in beiden Kupplungspartnern variierbar ( $m = 1; 2$  bzw.  $n = 0; 1; 2$ ). So kann mit der Physarorubinsäure C (**210**) auch ein kürzeres Homologes von **2** und **3** synthetisiert werden. Die Verwendung von <sup>13</sup>C-markiertem Triethylphosphonoacetat bei der Synthese der Kupplungspartner ermöglicht den gezielten Einbau von <sup>13</sup>C-Markierungen in **2** und **3**.



## A. Allgemeiner Teil

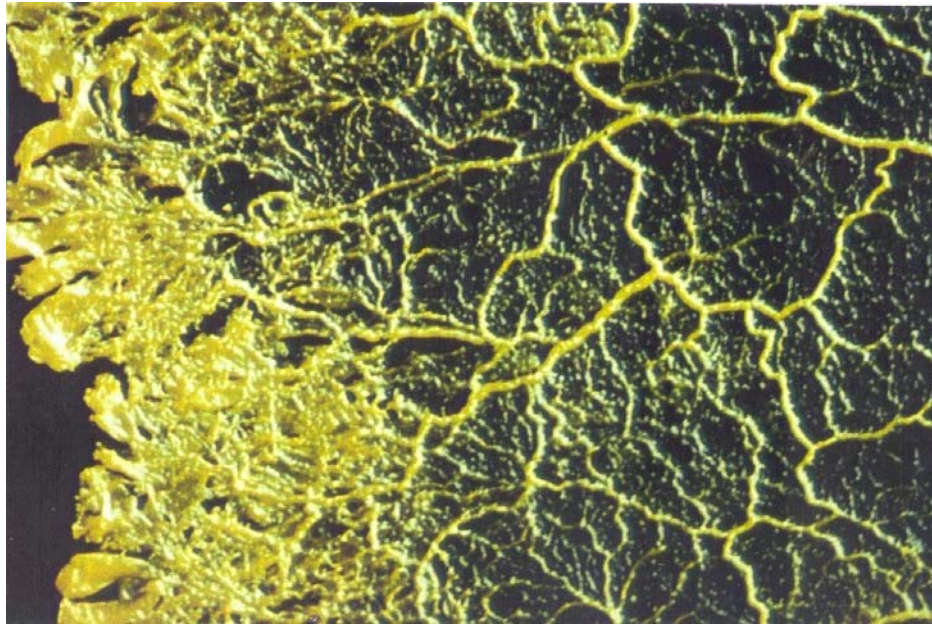
### 1 *Physarum polycephalum*

#### 1.1 Einleitung

*Physarum polycephalum* gehört zu den Myxomyceten (Echte Schleimpilze), die eine eigenständige Gruppe von Eukaryonten darstellen. Die Myxomyceten, die zwischen dem Tier- und dem Pflanzenreich einzuordnen sind, wurden erstmals in Zeichnungen und Kurzbeschreibungen von PANCKOW aus dem Jahre 1654 erwähnt.<sup>[1]</sup> Obwohl MICHAELI bereits 1729 <sup>[2]</sup> die Myxomyceten als besondere Gruppe erkannte, wurden sie 1829 von FRIES<sup>[3]</sup> unter dem Namen Myxogasteres wieder den Gasteromyceten, einer Formgruppe der Basidiomyceten,<sup>[4]</sup> zugeordnet. LINK prägte 1833<sup>[5]</sup> den Namen „Myxomyceten“ und trennte sie endgültig von den Gasteromyceten ab. Durch das reproduktive Stadium sah sich DE BARY<sup>[6]</sup> dazu veranlasst, sie als „Mycetozoa“ („Pilztierchen“) dem Tierreich zuzuordnen. Heute werden die Schleimpilze entweder als Unterklasse Myxogastria des Reiches Protista<sup>[7]</sup> oder als Klasse Myxomycetes im Reich Myceteae<sup>[8]</sup> eingeordnet.



**Abbildung 1.** Sporocarprien von *Physarum polycephalum* aus Lit.<sup>[10]</sup>



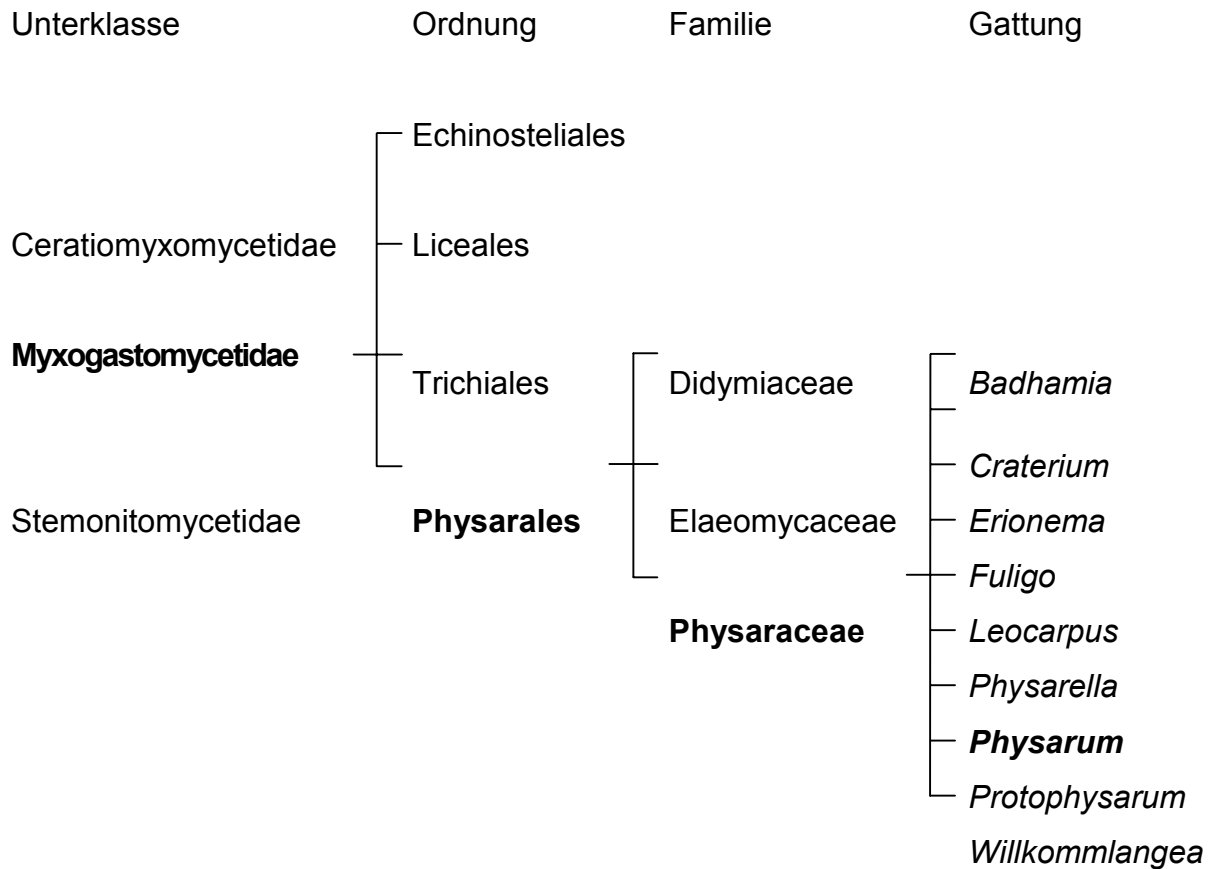
**Abbildung 2.** Makroplasmodium von *Physarum polycephalum*.

## 1.2 Beschreibung und taxonomische Einordnung

*Physarum polycephalum* wurde erstmals 1822 von SCHWEINITZ<sup>[9]</sup> beschrieben und gehört nach der heutigen Einteilung der Schleimpilze zur Unterklasse Myxogastromycetidae, Ordnung Physarales, Familie Physaraceae (Schema 1).<sup>[10]</sup>

Von der Gattung *Physarum* sind wiederum 135 Arten bekannt. *Physarum polycephalum* bildet ein auffällig leuchtend gelbes Plasmodium aus und besitzt graue bis weissliche Sporocarprien mit gelbem Stiel (Abbildung 1). In der Natur findet man die Plasmodien auf der Borke von lebenden Bäumen, Totholz und Pflanzenresten, wo sie sich von Bakterien, Pilzsporen, einzelligen Algen und Partikeln abgestorbener Organismen ernähren. In Europa kommt *Physarum polycephalum* in Frankreich, Spanien, Italien und Rumänien vor. Die Art ist auch in Nord-, Mittel- und Südamerika, China, Nepal, Südostasien und Japan zu finden.

*P. polycephalum* ist einer von wenigen Schleimpilzen, die im Labor gezüchtet werden können. In einem flüssigen Nährmedium bilden sich Mikroplasmodien von unregelmäßiger Form und einer Größe von 50 bis 500 µm aus, die auf feuchtem Untergrund mit Haferflocken zu Makroplasmodien auswachsen (Abbildung 2).

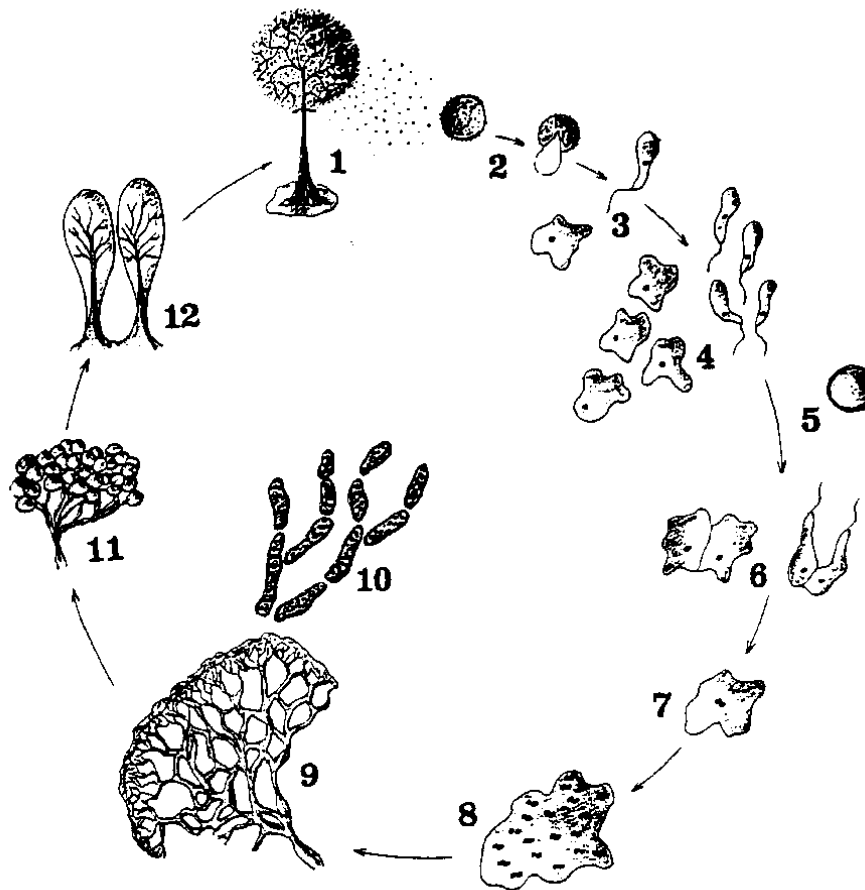
Klasse *Myxomycetes*

**Schema 1.** Taxonomische Einordnung von *Physarum* in der Klasse der Myxomycetes nach NEUBERT.<sup>[10]</sup>

### 1.3 Lebenszyklus

In Abbildung 3 ist ein allgemeines Schema des Lebenszyklus<sup>[11]</sup> von Myxomyceten dargestellt, wie es auch auf *Physarum polycephalum* zutrifft. Die aus den Fruchtkörpern (1) gebildeten Sporen (2) werden durch Wind, Wasser oder Insekten verbreitet. Bei der Keimung der Sporen, für die stets Wasser erforderlich ist, werden ein bis vier zellwandfreie, haploide Myxoflagellaten oder unbegeißelte Myxamöben (3) freigesetzt, die eine Größe von 14-18 µm haben. In Wasser oder nährstoffarmer Umgebung entstehen bevorzugt Myxoflagellaten, während auf einer feuchten Oberfläche ohne freies Wasser eher Myxamöben entstehen. Bei ausreichendem Nahrungsangebot kommt es durch Plasma- und Kernteilung zur Kolonienbildung (4). Unter ungünstigen Umweltbedingungen (v.a. Trockenheit) verkapseln sich die Zellen in Mikrozysten (5), aus denen bei genügender Feuchtigkeit wieder Myxamöben

oder Myxoflagellaten schlüpfen können, die dann ihre Entwicklung weiter fortsetzen. Verschmelzen zwei Myxamöben oder Myxoflagellaten (6), so bildet sich nach der Vereinigung eine Zygote (7), die das erste diploide Stadium darstellt. Unter ständiger Nahrungsaufnahme wächst die Zygote durch synchrone Zellteilung, aber ohne Teilung der Plasmamasse, zum Plasmodium (8,9) aus.



- 1 Fruchtkörper mit reifen Sporen
- 2 Spore, Spore mit austretendem Inhalt
- 3 Myxamöbe – Myxoflagellat
- 4 Koloniebildung durch Teilung
- 5 Mikrozyste: Ruhestadium bei ungünstigen Umweltbedingungen
- 6 Verschmelzung

- 7 Zygote
- 8 Plasmodium im Anfangsstadium
- 9 aktives Plasmodium
- 10 Sklerotien mit Makrozysten: Ruhestadium
- 11 knotige Plasmakonzentration am Beginn der Fruchtkörperbildung
- 12 Fruchtkörperbildung

Abbildung 3. Lebenszyklus von Myxomyceten nach NEUBERT.<sup>[11]</sup>

Bei ungünstigen Lebensbedingungen wandelt sich das Plasmodium in ein hartes Sklerotium (10) um, das aus zahlreichen zellwandumgebenen Makrozysten aufgebaut ist. Diese können bei günstigeren Bedingungen wieder zum Plasmodium auskeimen. Die hochentwickelten Formen z.B. der Ordnung Physarales, bilden ein sogenanntes Phaneroplasmodium. Es ist ein dickes, morphologisch und funktionell oft auffallend differenziertes und farbiges Gebilde, das eine Größe von bis zu 2 m<sup>2</sup> erreichen kann. Nach einer längeren Hungerperiode setzt, durch Licht ausgelöst, die Bildung der Fruchtkörper (11,12) ein. Bei den Myxogasteromycetidae, zu denen die Physarales zählen, werden die Sporen im Inneren der Fruchtkörper gebildet und die Fruchtkörperbildung erfolgt subhypothallisch: Über der Plasmamasse wird eine häutige Basis der Fruchtkörper, der sog. Hypothallus gebildet, der sich aufbläht, das Plasma aufnimmt und zum Fruchtkörper wird.

## 1.4 Bisherige Untersuchungen

In zellbiologischer und zellphysiologischer Hinsicht ist *Physarum polycephalum* bereits sehr gut untersucht. Sowohl in der amöboiden als auch in der plasmodialen Phase des Lebenszyklus besitzt *P. polycephalum* ein aus Actin und Myosin aufgebautes Cytoskelett, das eine gerichtete Bewegung ermöglicht. Da es in seinem Aufbau den Muskelfasern höherer Lebewesen ähnelt, wird *P. polycephalum* häufig als Modellsystem für die Untersuchung von Mikrofilamenten und der Zellbewegung eingesetzt. Bei „wandernden“ Plasmodien sind der kompaktere Frontbereich und der rückwärtige Teil über bis zu 1 mm dicke Plasmastränge verbunden, in denen das Protoplasma rhythmisch vor und zurück fließt (sog. „Shuttle Streaming“). Da die Vorwärtsbewegung immer etwas länger dauert als die Rückwärtsbewegung resultiert insgesamt eine Vorwärtsbewegung. An der Regulierung des Shuttle Streamings sind ATP und Calcium-Ionen maßgeblich beteiligt.

Ein besonderes Interesse erregten die Einwirkungen von „Blaulicht“ auf verschiedene Eigenschaften des Stoffwechsels.

### 1.4.1 Blaulichtreaktionen und Blaulichtrezeptoren

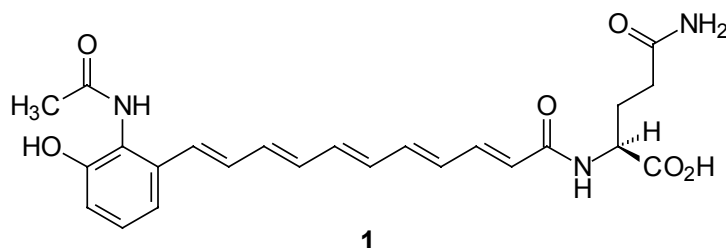
Licht spielt eine wichtige Rolle im Lebenszyklus von *P. polycephalum*. Phototaxis und Sporulation werden durch Licht gesteuert bzw. kontrolliert. Junge Plasmodien leben im Inneren von abgestorbenen Bäumen und zeigen negative Phototaxis. Ältere Plasmodien verhalten sich dagegen genau umgekehrt. Unter nährstoffarmen Bedingungen bilden sie Sporen, wenn sie längere Zeit dem Licht ausgesetzt werden. Für die Steuerung dieser Phänomene sollen Rezeptoren im UV-A- oder Blaulichtbereich verantwortlich sein, deren maximale Empfindlichkeit im Bereich von 350 und 460 nm liegen.<sup>[12]</sup> Ein Photorezeptor besteht in der Regel aus einem Antennenpigment und einem Protein.

Es wurden bereits die verschiedensten Verbindungstypen als Antennenpigmente diskutiert.<sup>[13]</sup> Dazu gehören Phytochrome, Flavone, Riboflavin, Pteridine, Peptide, stickstoffhaltige Polyene und phenolische Verbindungen.

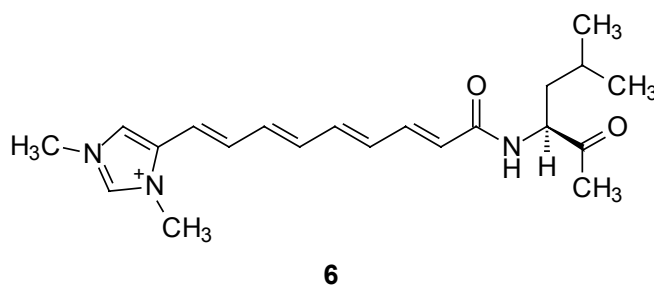
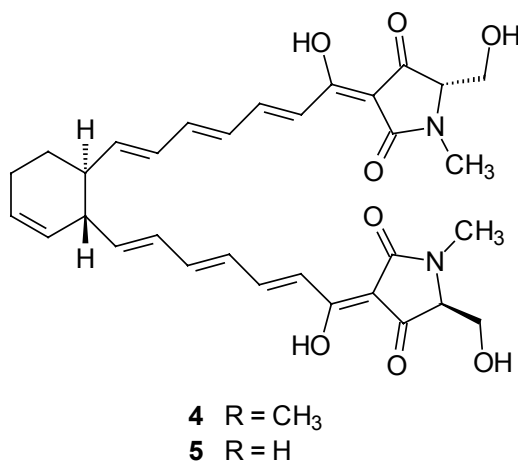
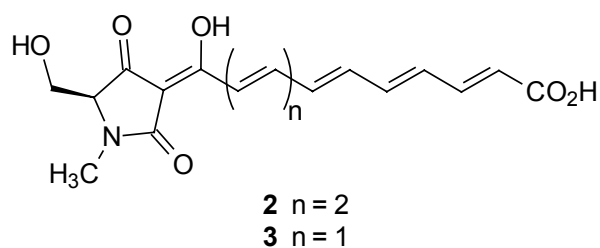
### 1.4.2 Bisher isolierte Naturstoffe

Aus verschiedenen Stadien des Lebenszyklus von *Physarum polycephalum* konnten bisher Verbindungen isoliert werden. Dazu zählen Melanine,<sup>[14]</sup> Phospholipide,<sup>[15]</sup> Sterole und Triterpene,<sup>[16]</sup> sowie Geruchsstoffe<sup>[17]</sup>. Da diese Verbindungen aber nicht mit den Blaulichtreaktionen korreliert werden konnten, soll hier nicht weiter darauf eingegangen werden.

Der erste der gelben Plasmodienfarbstoffe, der isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt werden konnte, ist das von STEGLICH beschriebene Physarochrom A (**1**).<sup>[18]</sup> Hier ist die Aminosäure Glutamin über ein Polyen mit einer 2-Acetylamino-3-hydroxyphenyl-Einheit verknüpft. Im gleichen Arbeitskreis wurde für **1** eine Totalsynthese entwickelt, um ausreichend Material für physiologische Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.<sup>[19,20]</sup>



Im Rahmen der Suche nach möglichen Antennenpigmenten des Photorezeptors von *Physarum polycephalum* wurden in unserem Arbeitskreis eine Reihe weiterer Polyenverbindungen isoliert.<sup>[21-23]</sup> Es handelt sich dabei um die Polyenoyl-Tetramsäuren Physarorubinsäure A (**2**) und B (**3**), deren Totalsynthese Gegenstand dieser Arbeit ist, die Polycephaline C (**4**) und B (**5**), die eine sehr interessante Biosynthese zeigen (siehe spez. Teil), sowie Chrysophysarin A (**6**).



Bevor ihre chemischen Strukturen bekannt waren, wurde den Plasmodienfarbstoffen keine Verbindung mit den oben erwähnten Blaulichthänomenen zugeschrieben, da nicht nur die gelbe Wildform von *Physarum polycephalum*, sondern auch weisse Mutanten photosensitiv reagierten. Daher wurde angenommen, dass sie lediglich eine Schutzfunktion ausüben.<sup>[24]</sup> Beim HPLC-Vergleich der Extrakte von Wildtyp und einer weissen Mutante von *Physarum polycephalum* wurde jedoch festgestellt, dass die gelben Pigmente auch in der weissen Form vorhanden sind, wenn auch in geringeren Konzentrationen.<sup>[22]</sup>

Es wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um Anhaltspunkte zu erhalten, dass die beschriebenen Polyenverbindungen am Photorezeptor beteiligt sein könnten.<sup>[21,25]</sup> Wurde eine zunächst im Dunkeln gewachsene Mikroplasmodien-Kultur von *Physarum polycephalum* dem Licht ausgesetzt, so konnten die Polycephaline **4** und **5** in höherer Konzentration isoliert werden, als aus einer vollständig im Dunkeln gewachsenen Kontrollkultur. Die Biosynthese von **4** und **5** wird also offenbar durch Licht stimuliert.

Da ein natürlicher Photorezeptor auf die Bestrahlung mit Sonnenlicht reagieren sollte, wurden einige der Verbindungen mit Sonnenlicht bestrahlt und Veränderungen mittels NMR-Spektroskopie und HPLC untersucht. Während Physarorubinsäure A (**2**) keine Veränderung zeigte, entstand aus Polycephalin C (**4**) während der Belichtung eine neue Verbindung, deren Struktur zwar bisher unbekannt ist, die aber möglicherweise durch Isomerisierung von **4** entsteht. Bei Bestrahlung mit Blaulicht im Bereich von 375 bis 425 nm wurden die gleichen Ergebnisse erhalten. Die Änderung der Struktur des Antennenpigmentes, z.B. eine *cis/trans*-Umlagerung nach Belichtung, ist in vielen Fällen in der Natur der Auslöser für die Reizweiterleitung. Aufgrund dieser Beobachtungen kommt Polycephalin C (**4**) als Antennenpigment eines Blaulichtrezeptors in Frage.

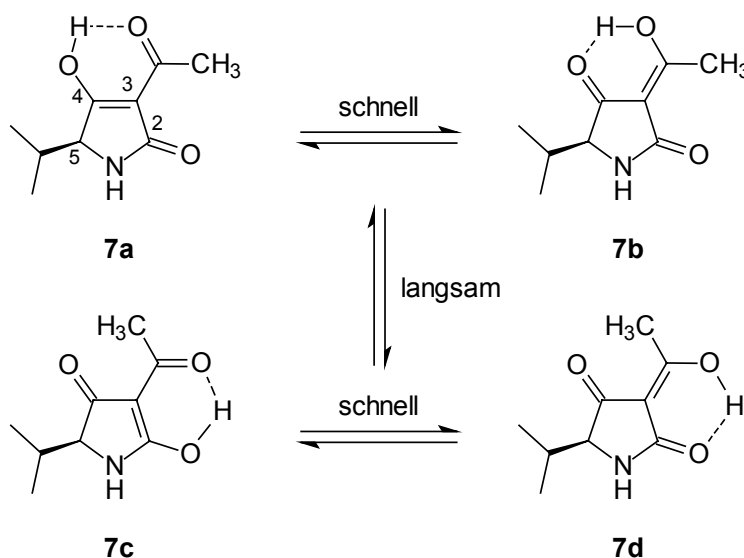


## 2 Natürliche Tetramsäuren

### 2.1 Allgemeines

Als Tetramsäuren werden Derivate des Pyrrolidin-2,4-dion-Systems bezeichnet. Aufgrund der vielfältigen biologischen Aktivität sind natürlich vorkommende Tetramsäuren von großem Interesse. Vertreter dieser Substanzklasse wurden bisher u.a. aus Pilzen, verschiedensten Mikroorganismen, Myxomyceten und marinen Schwämmen isoliert. Ihr Wirkungsspektrum reicht von antibiotischen, antiviralen und antiulcerativen Eigenschaften über Cytotoxizität, Mycotoxizität und Antitumor-Wirkungen bis hin zu fungizider Aktivität.

Die meisten natürlichen Tetramsäuren tragen einen Acylsubstituenten an der Position C-3. Sie können in vier verschiedenen tautomeren Formen vorliegen, wie anhand des Beispiels von 3-Acetyl-5-isopropylpyrrolidin-2,4-dion (**7**) in Schema 2 gezeigt ist.



**Schema 2.** Tautomere Formen von 3-Acetyl-5-isopropylpyrrolidin-2,4-dion (**7**)

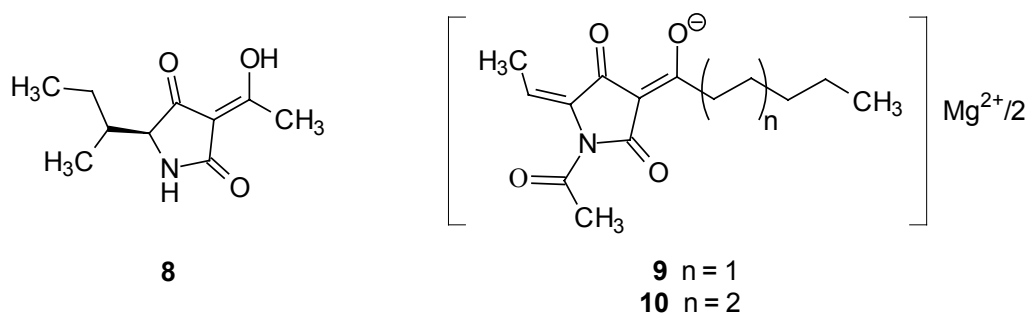
Die beiden „internen“ Tautomerpaare (**7a**  $\leftrightarrow$  **7b**) und (**7c**  $\leftrightarrow$  **7d**) stehen über den Protonentransfer entlang der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung in einem schnellen Austausch, während der Übergang zwischen den „externen“ Tautomeren (**7a**, **7b**)  $\leftrightarrow$  (**7c**, **7d**), der auf der Rotation der Acyl-Seitenkette beruht, nur sehr langsam abläuft. STEYN und WESSELS<sup>[26]</sup> konnten aufgrund von NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigen, dass die

Tautomere **7a-d** im Verhältnis 5:15:0:80 vorliegen, **7d** also das vorherrschende Tautomere ist. Kristallin liegt Acetyl-5-isopropylpyrrolidin-2,4-dion ebenfalls in der tautomeren Form **7d** vor.<sup>[27]</sup> Allgemein ist die bevorzugte Konformation einer Tetramsäure jedoch auch noch von weiteren Substituenten abhängig, insbesondere der Substitution am Stickstoff.<sup>[28]</sup>

## 2.2 Strukturen und Wirkungen

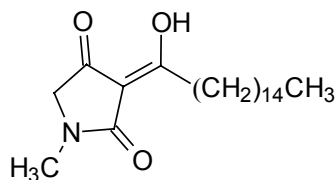
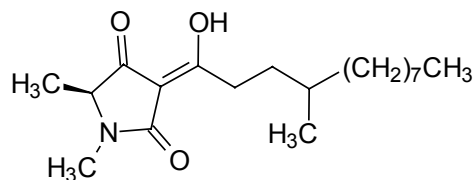
### 2.2.1 Alkanoyl-Tetramsäuren

Der einfachste Vertreter natürlich vorkommender Tetramsäuren ist Tenuazonsäure (**8**), die aus dem Kulturfiltrat von *Alternaria tenuis* isoliert wurde.<sup>[29]</sup> **8** hat einen hemmenden Effekt auf verschiedene Viren, darunter Poliovirus MEF-1, Parainfluenza-3, Vaccina und Herpes simplex HF.<sup>[30]</sup> Als Kupferkomplex zeigt **8** antibakterielle Aktivität gegen *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus*, aber nicht gegen gram-negative Bakterien oder Pilze.<sup>[31]</sup>

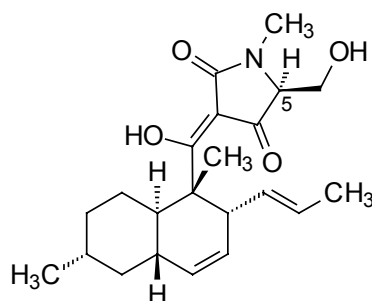
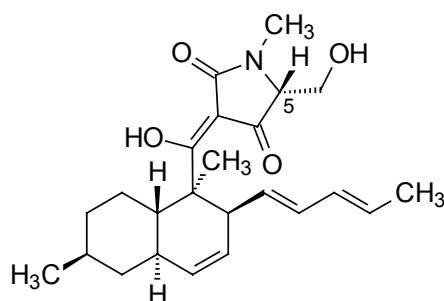
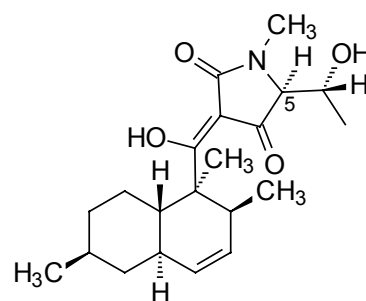


Aus *Pseudomonas magnesorubra* wurde das Magnesium enthaltende Antibiotikum Magnesidin isoliert.<sup>[32]</sup> Es liegt als 1:1-Gemisch der Magnesiumsalze von 3-*n*-Hexanoyl- (**9**) und 3-*n*-Octanoyl-1-acetyl-5-ethyliden-Tetramsäure (**10**) vor.<sup>[33]</sup> Die Anwesenheit von Magnesium wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Magnesidin wirkt gegen gram-positive Bakterien und kann Lebensmittel vor dem Verderb schützen. Die Wirkung von Tenuazonsäure (**8**) und Magnesidin wird durch die Substitution in 3- und 5-Position beeinflusst. Untersuchungen zur Struktur-Reaktivitäts-Beziehung ergaben in beiden Fällen, dass die Wirkungen bei Veränderung der Substituenten drastisch reduziert werden.<sup>[34,35]</sup>

Aus dem marinen Schwamm *Myrmekioderma* sp. wurden die Melophline A (**11**) und B (**12**) isoliert.<sup>[36]</sup> Diese Tetramsäuren mit 3-Alkanoyl-Substituenten bewirken die Reversion des Tumor-Phenotyps von *ras*-transformierten NIH3T3-Zellen.

**11****12**

Das toxische Equisetin (**13**) wurde zuerst als Hauptkomponente aus dem Pilz *Fusarium equiseti*<sup>[37]</sup> und später auch aus einer anderen Art, nämlich *Fusarium heterosporum* isoliert.<sup>[38]</sup> **13** ist antibiotisch wirksam gegen gram-positive Bakterien und Mycobakterien, aber nicht gegen gram-negative Bakterien, Hefen oder Pilze.<sup>[39]</sup> In neueren Arbeiten werden Equisetin (**13**) sowie das aus *Phoma* sp. isolierte Phomasetin (**14**) als Inhibitoren der HIV-1 Integrase beschrieben.<sup>[38]</sup> **14** besitzt an allen Stereozentren die entgegengesetzte Stereochemie von **13**, trägt eine um zwei C-Atome längere Seitenkette am Bicyclus und kann somit als homologes Enantiomer von **13** bezeichnet werden.

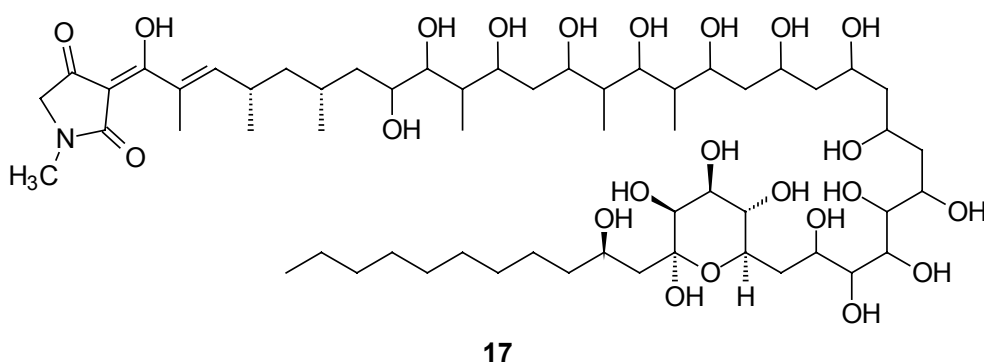
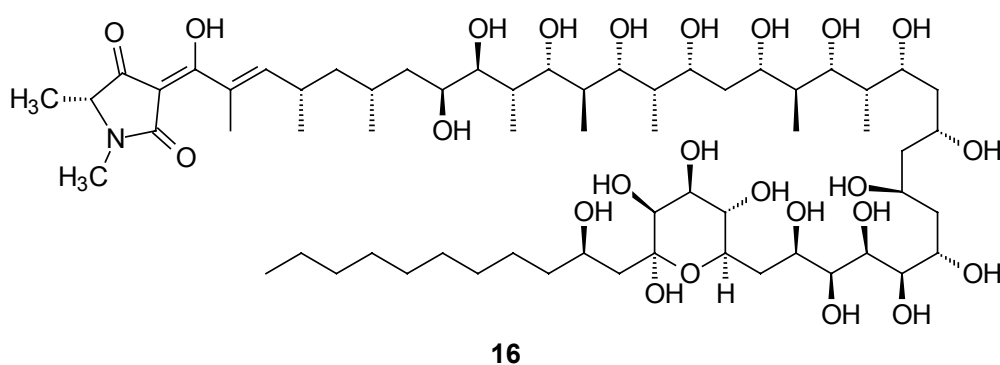
**13****14****15**

Eine weitere ähnliche Verbindung ist Cryptocin (**15**), das aus Kulturen des Pilzes *Cryptosporiopsis cf. quercina* isoliert wurde.<sup>[40]</sup> Cryptocin (**15**) zeigt starke biologische Aktivität gegen eine Reihe von für Pflanzen pathogenen Pilzen der Gattungen *Phythium*, *Sclerotinia*, *Rhizoctonia* und *Fusarium*, aber nicht gegen die wichtigsten für Menschen pathogenen Pilze wie *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* oder *Aspergillus fumigatus*.

Die drei Verbindungen **13**, **14** und **15** sind neben den Polyenoyl-Tetramsäuren aus *Physarum polycephalum* bisher die einzigen natürlichen 3-Acyl-Tetramsäuren, die sich von der Aminosäure Serin ableiten lassen. Kürzlich wurde von LEY *et al.*<sup>[41]</sup> eine Totalsynthese von

Equisetin vorgestellt, deren Schlüsselschritt eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des bicyclischen Systems ist (siehe 2.3.).

Die Polyol-Tetramsäure Aflastatin A (**16**) ist ein Inhibitor der Aflatoxin-Produktion in *Aspergillus parasiticus* und wurde aus dem *Streptomyces*-Stamm MRI142 isoliert.<sup>[42,43]</sup> Die Aflatoxine gehören zu den gefährlichsten Pilzgiften. Strukturell verwandt ist Blasticidin A (**17**) aus *Streptomyces griseochromogenes*, dessen Stereochemie allerdings noch nicht vollständig bekannt ist.<sup>[44,45]</sup>

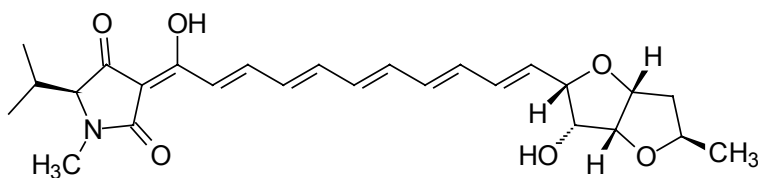


Beide Substanzen greifen spezifisch in die Biosynthese der Aflatoxine ein und hemmen deren Produktion, ohne zu einer raschen Verbreitung von resistenten Stämmen zu führen, wie es bei Fungiziden der Fall ist.<sup>[46,47]</sup>

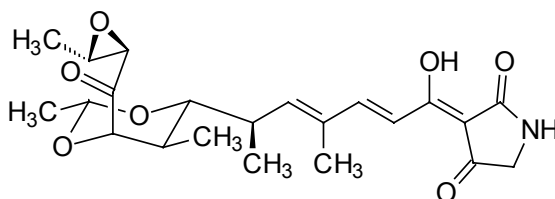
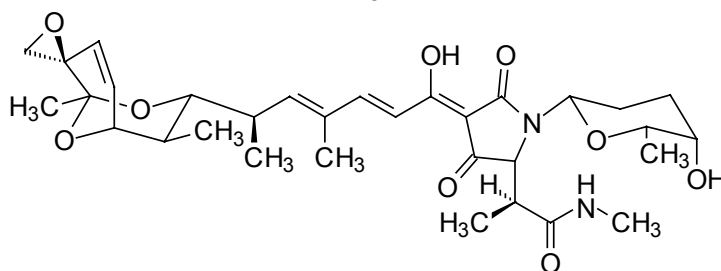
## 2.2.2 Polyenoyl-Tetramsäuren

Auch verschiedene Polyenoyl-Tetramsäuren wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten auf der Suche nach Wirkstoffen für unterschiedliche Targets aus Pilzen, Bakterien, marinen Schwämmen und Schleimpilzen isoliert. Die erste Verbindung dieses Typs war Erythroskyrin

(**18**), ein orangerotes Pigment aus *Penicillium islandicum*, das antibakterielle Aktivität gegen einige Staphylococcus-Stämme besitzt.<sup>[48]</sup> Von LEY *et al.* wurde eine Totalsynthese von Erythroskyrin (**18**) vorgestellt.<sup>[49]</sup>

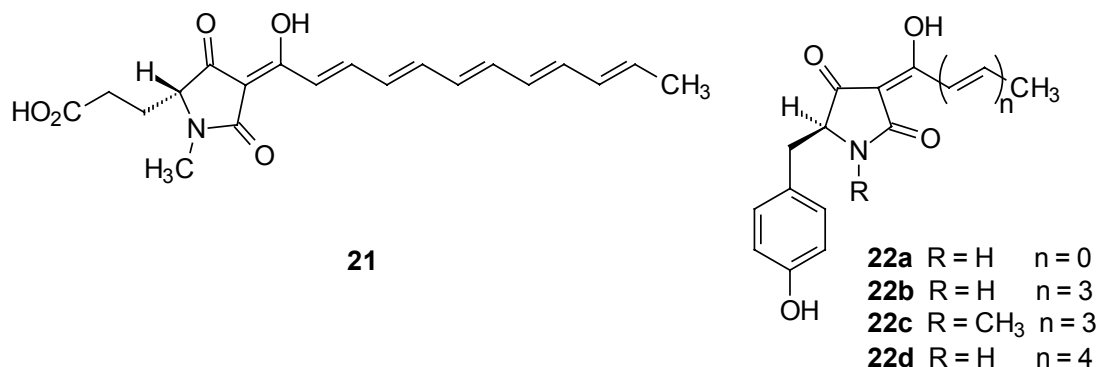
**18**

Ebenfalls schon länger bekannt ist Tirandamycin A (**19**), ein Tetramsäure-Antibiotikum aus dem Actinomyceten *Streptomyces tirandis*.<sup>[50]</sup> Es hemmt die terminale DNA-Transferase und die bakterielle RNA-Polymerase. Die gleiche, aber erheblich stärkere Wirkung hat Streptolydigin (**20**) aus *Streptomyces lydicus*, das am Stickstoff und in der 5-Position der Tetramsäure substituiert ist.<sup>[51]</sup> Beide Verbindungen waren bereits Gegenstand umfangreicher synthetischer Studien, aus denen mehrere Totalsynthesen resultierten.<sup>[52-56]</sup>

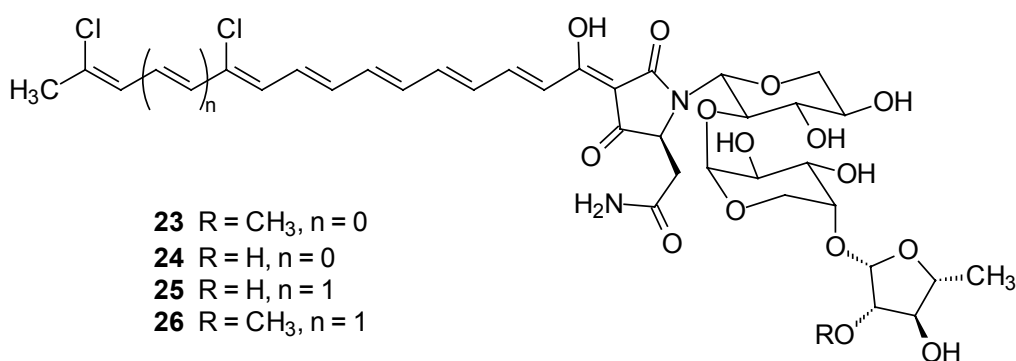
**19****20**

Fuligorubin A (**21**) ist ein gelbes Pigment aus dem Myxomyceten *Fuligo septica* mit einer von Glutaminsäure abgeleiteten Tetramsäureeinheit.<sup>[57]</sup> Neben Phomasetin (**13**) und Aflastatin (**17**) ist **21** eine der wenigen bisher genannten Verbindungen mit 5*R*-Konfiguration, wie durch Vergleich mit synthetischen Modellverbindungen bewiesen wurde.

Die Polyenoyl-Tetramsäuren **22a-d**, die sich von L-Tyrosin ableiten, finden sich im Myxomyceten *Leocarpus fragilis*.<sup>[20]</sup>

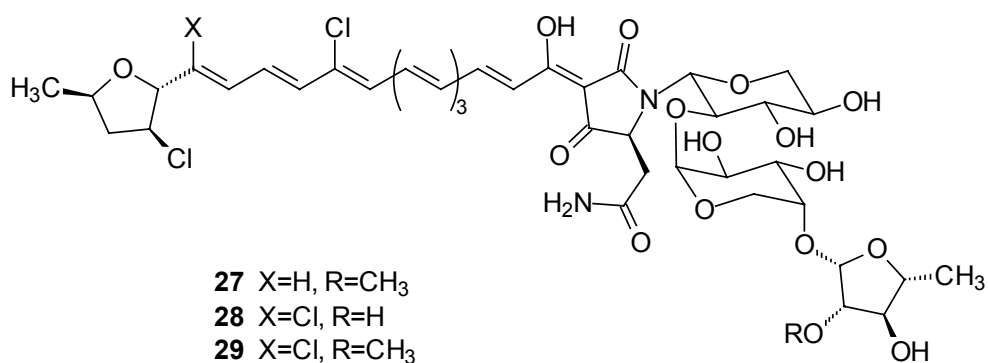


Aus verschiedenen Schwämmen stammen die Aurantioside A-F, eine Reihe chlorhaltiger Polyenoyl-Tetramsäuren, die cytotoxische und antifungische Wirkungen zeigen. Aus einer japanischen Art des Schwammes *Theonella* sp. wurden die Aurantioside A (**23**) und B (**24**) isoliert.<sup>[58]</sup> Auch in einer afrikanischen Spezies dieses Schwammes wurde **23** nachgewiesen.<sup>[59]</sup> Aurantiosid C, das aus *Homophymia conferta* von den Philippinen isoliert wurde, hat die gleiche Struktur wie **24**, die mittlere der drei Zuckereinheiten liegt jedoch in Furanoseform vor.<sup>[60]</sup> Die Aurantioside D (**25**) und E (**26**) wiederum wurden in dem japanischen Schwamm *Siliquariaspongia japonica* gefunden.<sup>[61]</sup>



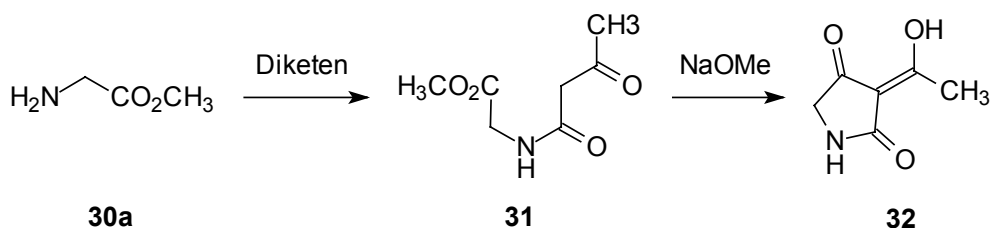
Aus dem gleichen Schwamm wie **25** und **26** stammen auch die Rubroside A-H, von denen hier exemplarisch die Rubroside C (**27**), E (**28**) und F (**29**) dargestellt sind.<sup>[62]</sup> Sie sind in ihrer Struktur ähnlich den Aurantiosiden, besitzen aber am Ende der Polyenkette einen ungewöhnlichen 3-Chlor-5-methyltetrahydrofuran-Ring.

Die anderen Vertreter dieser Verbindungsklasse unterscheiden sich von **27**, **28** und **29** in der Kettenlänge und dem Kohlenhydratrest.



## 2.3 Synthesen von Tetramsäuren

Die erste Synthese einer 3-Acyl-Tetramsäure wurde 1954 von LACEY vorgestellt.<sup>[63]</sup> Ausgehend von einem Aminosäureester **30a** wird das durch Kondensation mit Diketen erhaltene  $\beta$ -Ketoamid **31** in einer Dieckmann-Cyclisierung mit Natriummethanolat zur Tetramsäure **32** cyclisiert.



Schema 3. Tetramsäuresynthese nach LACEY.<sup>[63]</sup>

Die meisten der bisher verwendeten Tetramsäuresynthesen beruhen auf dieser Methode.<sup>[64]</sup> Besonders im Hinblick auf folgende Anforderungen wurde die Methode von LACEY in neueren Synthesen verbessert und weiterentwickelt:

- Einführung von modifizierten Acylsubstituenten in 3-Position,
- Übertragung der Methode auf andere Aminosäuren,
- Milde Bedingungen bei der Cyclisierung, um Epimerisierung zu verhindern, wenn in 5-Position ein Substituent und somit ein Stereozentrum vorhanden ist.

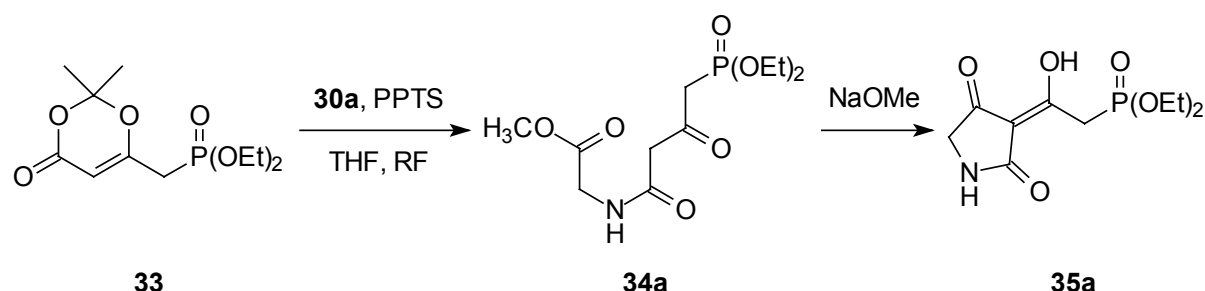
Anhand von ausgewählten Naturstoffen soll im Folgenden die Weiterentwicklung der Tetramsäuresynthesen dargestellt werden.

### 2.3.1 Phosphono-Tetramsäuren

Viele synthetische Arbeiten beschäftigten sich in den 80er Jahren mit der Totalsynthese von Tirandamycin A (**19**), das wegen seiner antibiotischen Wirkung Interesse erweckt hatte. Gleich vier Arbeitsgruppen stellten Totalsynthesen vor.<sup>[52-54,65]</sup> Die Phosphono-Tetramsäure **35a**<sup>[66]</sup> war das erste Reagenz mit einem Substituenten an der 3-Acyl-Gruppe, der eine weitere Modifizierung ermöglicht und wurde im Rahmen der genannten Arbeiten entwickelt. **35a**

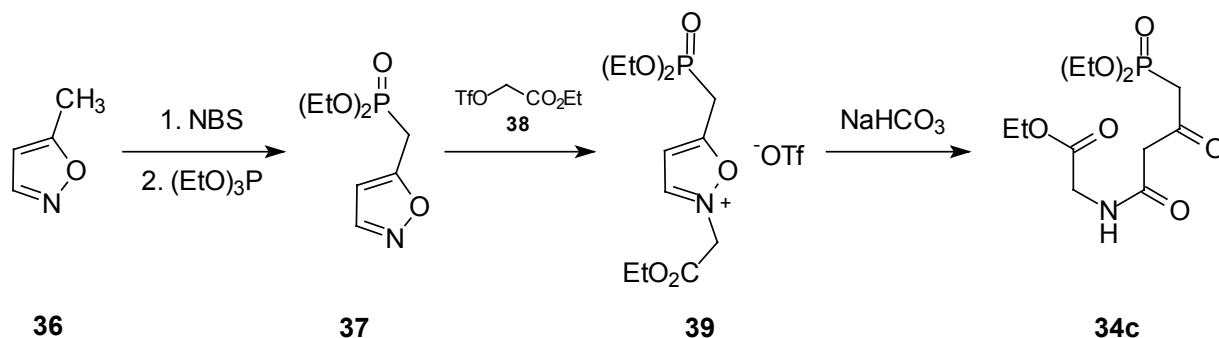


wird durch Cyclisierung des  $\beta$ -Ketoamids **34a** hergestellt, welches wiederum bei der Reaktion von Glycinmethylester **30a** mit Phosphonat **33** erhalten wird.



**Schema 4.** Synthese von Phosphono-Tetramsäure **35a** nach BOECKMAN.<sup>[66]</sup>

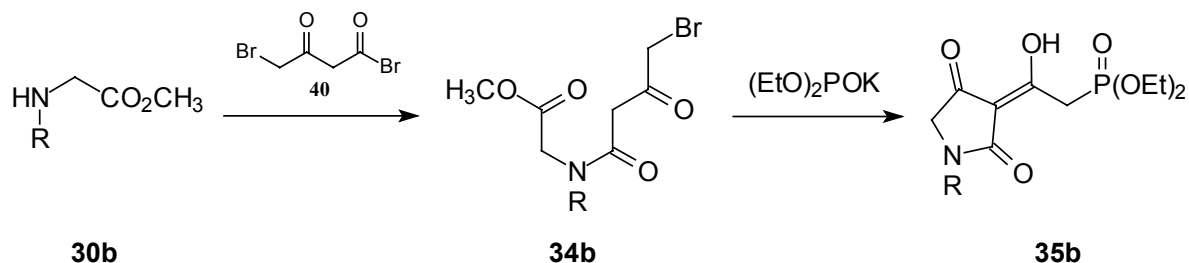
Eine alternative Darstellungsmöglichkeit führt über das Isoxazoliumsalz **39** zum  $\beta$ -Ketoamid **34c** und anschließend zur Tetramsäure **35a**.<sup>[67]</sup> Aus 5-Methylisoxazol (**36**) wird über Bromierung mit NBS und anschließende Umsetzung mit Triethylphosphit das Phosphonat **37** erhalten. Bei der Alkylierung des Isoxazol-Stickstoffs mit Carbethoxymethyltrifluormethansulfonat (**38**) entsteht das Salz **39**, aus dem bei der Basen-induzierten Fragmentierung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat das  $\beta$ -Ketoamid **34c** erzeugt wird.



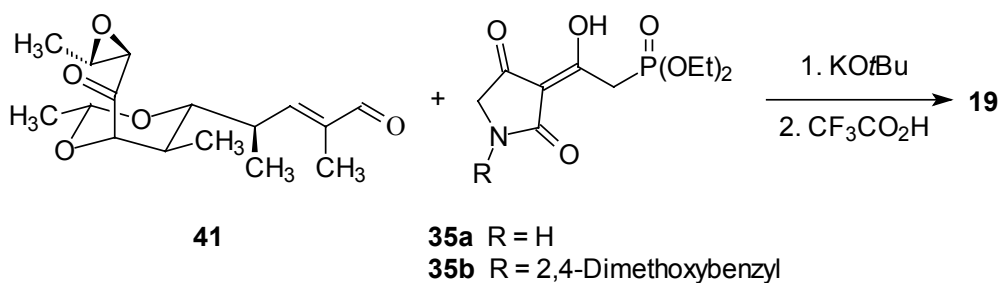
**Schema 5.** Synthese von Phosphono-Tetramsäure **35a** nach DESHONG.<sup>[67]</sup>

BOECKMAN *et al.*, SCHLESSINGER *et al.* und DESHONG *et al.* verwenden bei den Tirandamycin-Totalsynthesen die Phosphono-Tetramsäure **35b**, die mit dem jeweils auf unterschiedliche Weise hergestellten Aldehyd **41** zu **19** gekoppelt wird.<sup>[53,54,65]</sup> Diese Kupplung gelingt dabei nur mit einer 2,4-Dimethoxybenzyl-Schutzgruppe am Stickstoff. Für die Reaktion der ungeschützten Phosphono-Tetramsäure **35a** sind drastischere Bedingungen nötig, die zu Nebenreaktionen bzw. Zersetzung des Aldehyds **41** führen.

Die N-substituierte Verbindung **35b** wird durch Reaktion des Glycinderivats **30b** mit Bromacetylacetyl bromid **40** und Cyclisierung des  $\beta$ -Ketoamids **34b** erhalten.<sup>[54]</sup>

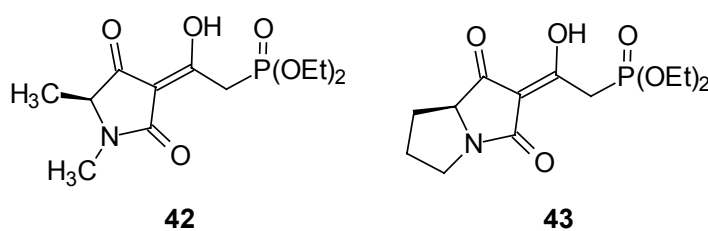


**Schema 6.** Synthese von Phosphono-Tetramsäure **35b** (R = DMB).



**Schema 7.** Synthese von Tirandamycin A (**19**).<sup>[53,54,65]</sup>

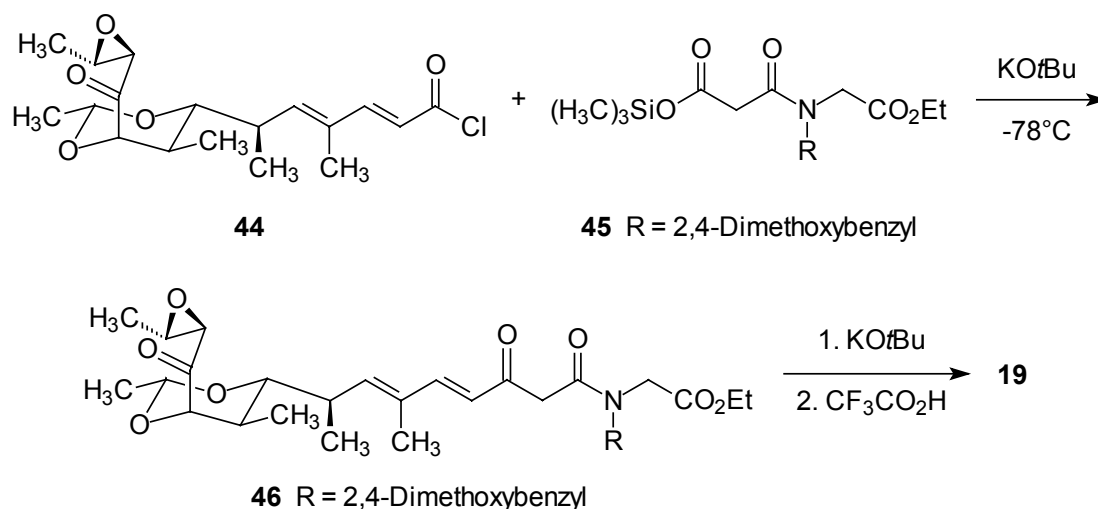
Von ROSEN *et al.*<sup>[68]</sup> wurde diese Methode mit den von Alanin und Prolin abgeleiteten Phosphono-Tetramsäuren **42** und **43** auf Derivate ausgeweitet, die an C-5 substituiert sind. Die Stereochemie bleibt bei der Cyclisierung erhalten.



**Schema 8.** Phosphono-Tetramsäuren nach ROSEN *et al.*<sup>[68]</sup>

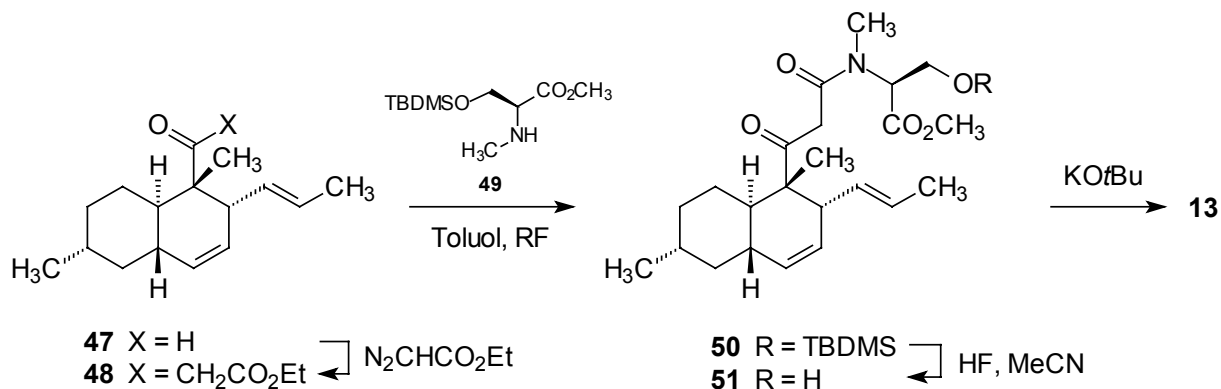
### 2.3.2 Cyclisierung von $\beta$ -Ketoamiden

Bei der Tirandamycin-Synthese von BARTLETT *et al.*<sup>[52]</sup> wird zuerst die Seitenkette mit der Aminosäureinheit verbunden und anschließend die Cyclisierung durchgeführt. Das Säurechlorid **44** wird mit dem Malonamidat **45** zum  $\beta$ -Ketoamid **46** gekuppelt, dessen Cyclisierung mit KOtBu und anschließende Schutzgruppenabspaltung mit TFA zum Zielmolekül **19** führt.



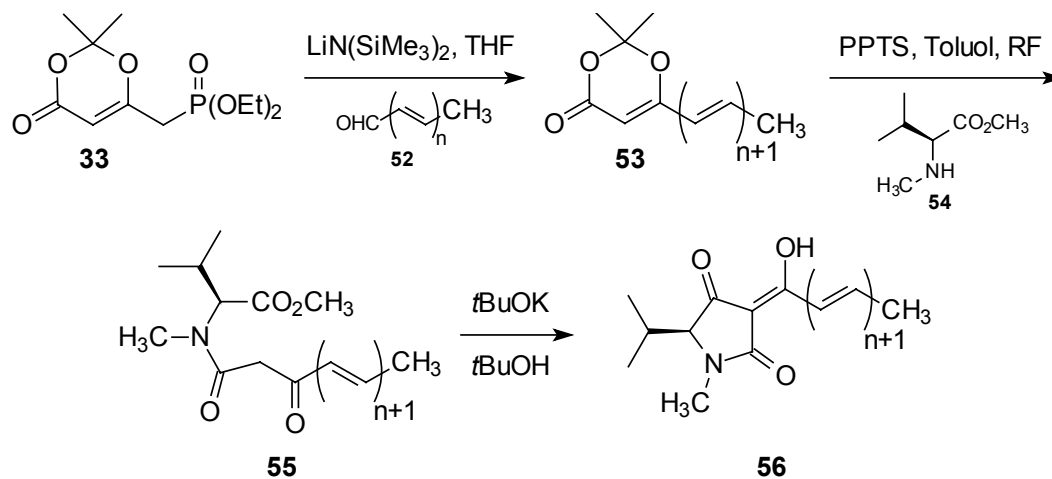
**Schema 9.** Synthese von Tirandamycin A (**19**) nach BARTLETT.<sup>[52]</sup>

Entgegen den Planungen gelingt es hier nicht, den entsprechenden  $\beta$ -Ketoester direkt mit einem Aminosäurederivat umzusetzen.<sup>[52]</sup> Von DANISHEFSKY *et al.*<sup>[69]</sup> wird diese Strategie aber erfolgreich bei der Synthese des bereits vorgestellten Fusarium-Toxins Equisetin **13** angewandt. Der Aldehyd **47** wird durch Kondensation mit Diazoessigester in Gegenwart von Bortrifluor-Etherat in den  $\beta$ -Ketoester **48** überführt, der mit dem entsprechenden Serinderivat **49** zum  $\beta$ -Ketoamid **50** gekuppelt wird. Nach Abspaltung der TBDMS-Gruppe zu **51** führt die Cyclisierung mit Natriumhydrid zu Equisetin **13**. Auch bei dieser Methode bleibt die Stereochemie an der 5-Position der Tetramsäure erhalten. Im Unterschied zu Tirandamycin **19** enthält **13** ausser einzelnen Doppelbindungen keine weiteren, empfindlichen funktionellen Gruppen, so dass die Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **48** hier trotz der drastischen Bedingungen (Rückflusskochen in Toluol) gelingt.



Schema 10. Synthese des Tetramsäureteils von Equisetin (**13**).<sup>[69]</sup>

Eine alternative Synthese, die angewendet werden kann, wenn der saure und stark polare Heterocyclus vorteilhafter erst nach dem Aufbau der Seitenkette gebildet werden soll, geht vom schon erwähnten Phosphonat **33** aus.<sup>[66]</sup> Mehrfach ungesättigte Aldehyde **52** (n = 0, 1, 2, 4) werden von JONES *et al.*<sup>[70]</sup> mit **33** zu den Polyenverbindungen **53** (n = 0, 1, 2, 4) umgesetzt, die mit dem Aminosäureester **54** die  $\beta$ -Ketoamide **55** und bei Cyclisierung mit KOtBu die Polyenoyl-Tetramsäuren **56** liefern.



Schema 11. Synthese von Polyenoyl-Tetramsäuren nach JONES.<sup>[70]</sup>

### 2.3.3 Synthesen mit *tert*-Butyl-3-oxobutanthioat

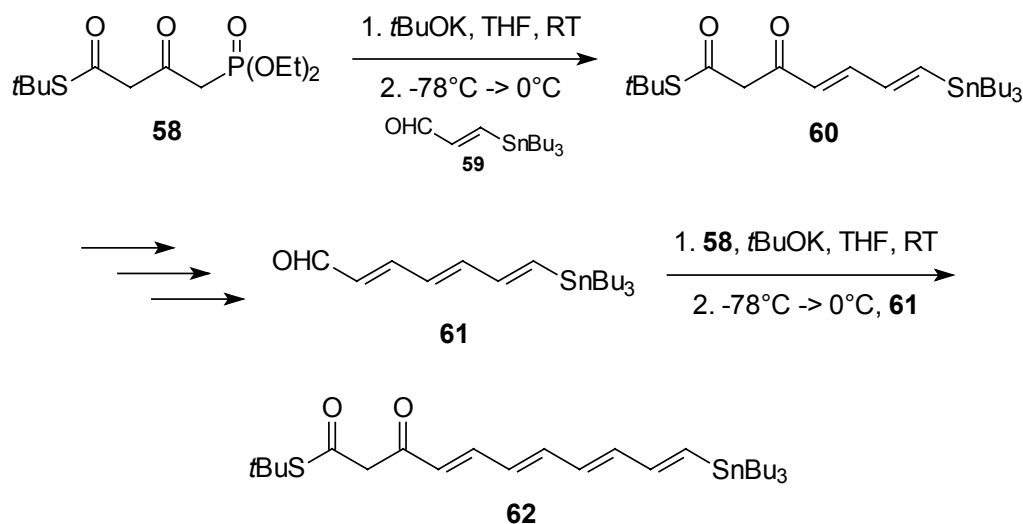
Eine universelle Methode von LEY *et al.* basiert auf der Verwendung von *tert*-Butyl-3-oxobutanthioat (**57**) und seinem 4-Diethylphosphonoderivat **58**<sup>[71]</sup>.



Bei Umsetzung von **58** mit verschiedenen Carbonylverbindungen werden  $\beta$ -Ketothioester erhalten, die mit Aminen oder Aminosäuren zu  $\beta$ -Ketoamiden umgesetzt werden können.<sup>[72]</sup>

Die Cyclisierung zu Tetramsäuren erfolgt dann unter milden Bedingungen mit Silber(I)trifluoracetat. Dies ist die bisher erfolgreichste Strategie zur Synthese von Tetramsäuren. Sie wurde u. a. in den Totalsynthesen von Fuligorubin A (**21**)<sup>[73]</sup>, Erythroskyrin (**18**)<sup>[49]</sup>, Equisetin (**12**)<sup>[41]</sup> und auch Physarorubinsäure A (**2**)<sup>[74]</sup> angewendet.

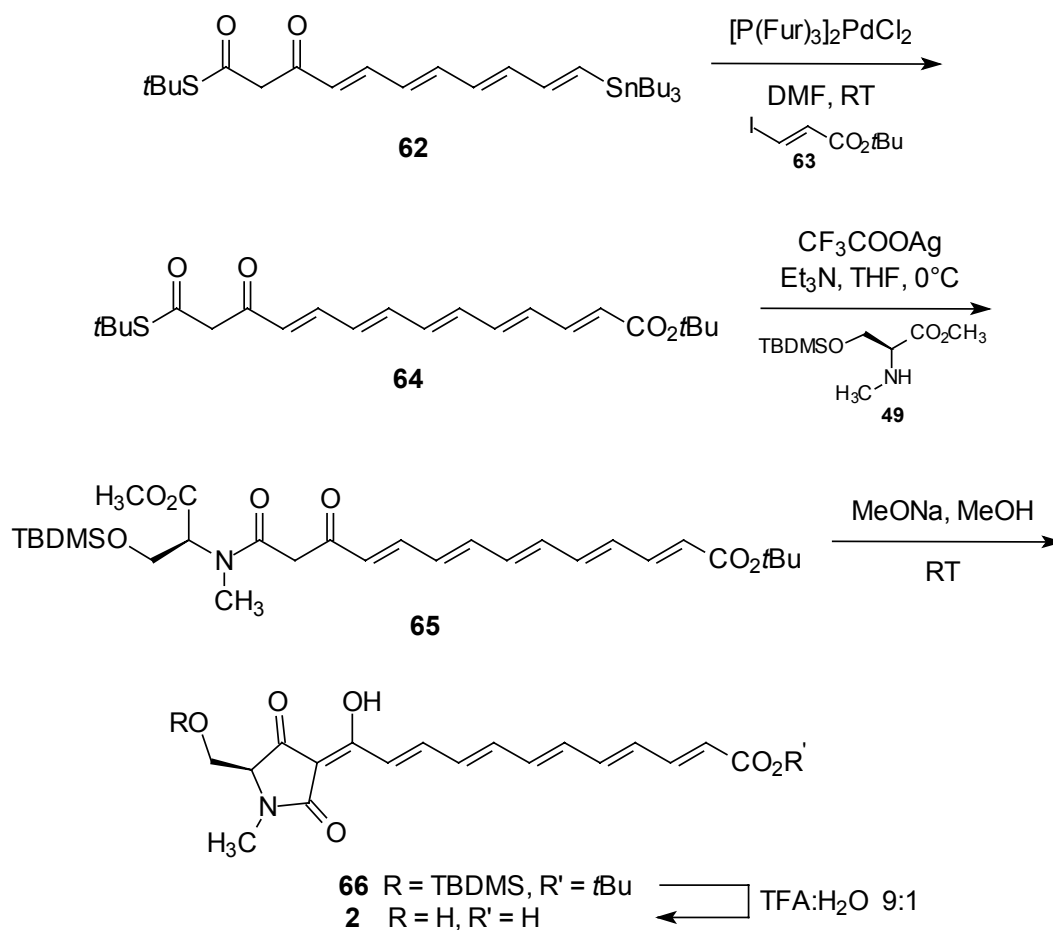
Die Synthese von Physarorubinsäure A (**2**) geht vom Stannyltetraen **62** aus, das auch Baustein in der Synthese von Erythroskyrin (**18**) ist.



Schema 12a. Synthese von Physarorubinsäure A (**2**) nach LEY.<sup>[74]</sup>

Dazu wird zunächst der  $\beta$ -Ketothioester **58** mit Stannylaldehyd **59** umgesetzt und die  $\beta$ -Ketofunktion in **60** über mehrere Stufen zum Stannylaldehyd **61** reduziert, der erneut mit **58** gekuppelt wird. Das erhaltene Tetraen **62** wird in einer Stille-Kupplung unter Katalyse von

Bis(trifurylphosphin)palladium(II)chlorid mit Iodid **63** zum Pentaen **64** umgesetzt, das in all-*trans*-Konfiguration erhalten wird.

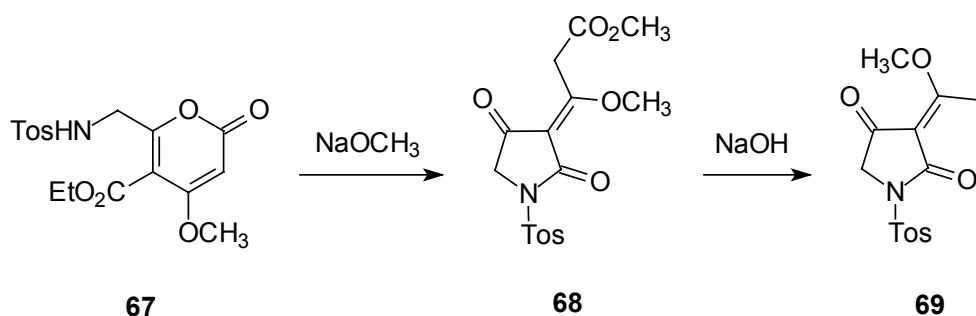


**Schema 12b.** Synthese von Physarorubinsäure A (**2**) nach LEY (Forts.).<sup>[74]</sup>

Die Aminolyse von **64** mit dem Serinderivat **49** und Silber(I)trifluoracetat führt zum  $\beta$ -Ketoamid **65**, das mit Natriummethanolat zur geschützten Tetramsäure **66** cyclisiert wird. Mit TFA/Wasser 9:1 erfolgt die gleichzeitige Abspaltung beider Schutzgruppen. Insgesamt führt diese Synthese von Physarorubinsäure A (**2**) somit über elf lineare Stufen ausgehend von Phosphonat **58** und nach Angaben der Autoren mit 22% Gesamtausbeute.<sup>[74]</sup>

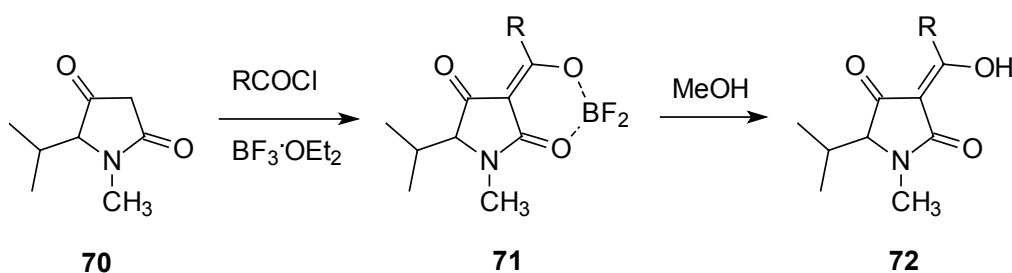
### 2.3.4 Weitere Tetramsäuresynthesen

Es wurden noch viele weitere Methoden zur Synthese von Tetramsäuren beschrieben, die aber aufgrund eingeschränkter Anwendungsmöglichkeiten keine größere Bedeutung erlangen konnten.<sup>[64]</sup> Daher sollen einige dieser Verfahren nur mit den wichtigsten Zwischenstufen aufgeführt werden. Bei einer Methode von JONES et al.<sup>[75]</sup> wird das  $\alpha$ -Pyron-System **67** mit Natriummethanolat zu **68** umgelagert, das nach Verseifung und Decarboxylierung die Tetramsäure **69** liefert.



Schema 13.  $\alpha$ -Pyronstrategie zur Tetramsäuresynthese.<sup>[75]</sup>

Tetramsäuren wie **70**, die noch keinen Substituenten in 3-Position tragen, können mit Säurechloriden und Bortrifluoretherat als Lewisäure acyliert werden, wobei zunächst die Bortrifluoridkomplexe **71** erhalten werden, aus denen bei Behandlung mit Methanol die entsprechenden Tetramsäuren **72** freigesetzt werden.<sup>[76]</sup>



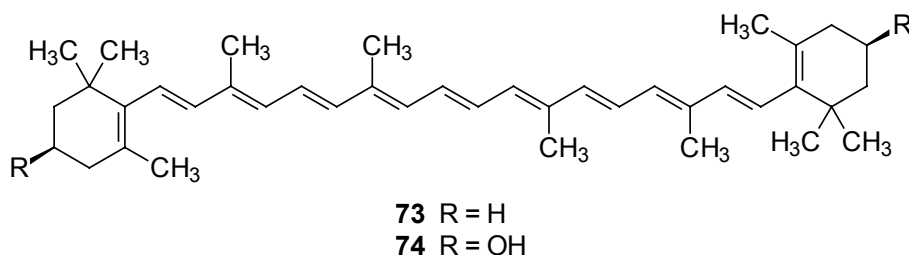
Schema 14. Acylierung von unsubstituierten Tetramsäuren.<sup>[76]</sup>

## 3 Polyennaturstoffe

### 3.1 Strukturen und Wirkungen

Unter der großen Menge der biologisch oder pharmakologisch wirksamen Naturstoffe, die das Interesse der organischen Synthese in der Vergangenheit erweckt haben oder zur Zeit synthetisch bearbeitet werden, gibt es eine große Anzahl von Polyenverbindungen. Dazu gehören z.B. die bereits vorgestellten Polyenoyl-Tetramsäuren, aber auch so unterschiedliche Verbindungen wie die Carotinoide, die Manumycine, die Myxalamide oder die große Gruppe der Polyenmakrolide.

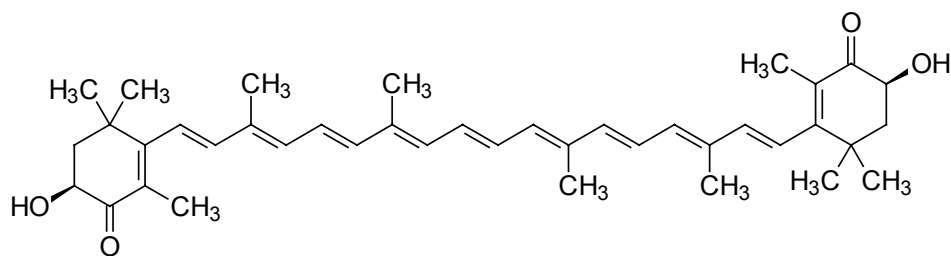
Unter der Bezeichnung Carotinoide werden Carotine (reine Kohlenwasserstoffe), Xanthophylle (Sauerstoffhaltige Carotine) und andere Carotinderivate zusammengefasst, die jeweils aus acht Isopreneinheiten bestehen und aufgrund ihrer meist elf bis zwölf konjugierten Doppelbindungen eine ausgeprägte Farbigkeit besitzen. Sie kommen in höheren Pflanzen, Pilzen und Bakterien, und durch Nahrungsaufnahme auch in Tieren vor und sind häufig mit Proteinen assoziiert.<sup>[77]</sup> Carotinoide dienen im pflanzlichen Organismus als Lichtfilter, spielen eine Rolle bei der Photosynthese und haben Bedeutung als Lockstoffe für Tiere. Im tierischen Organismus sind sie wichtige Provitamine. So ist  $\beta$ -Carotin (**73**) Vorläufer von Retinol (Vitamin A), das eine wichtige Rolle im Sehprozess spielt.



Häufig in der Natur vorkommende Xanthophylle sind Zeaxanthin (**74**), das als gelbes Pigment u.a. in Mais, Gerste, im Eidotter, in Pilzen und Bakterien vorhanden ist und Astaxanthin (**75**), ein roter Farbstoff von Krebsen und Stachelhäutern. Im Panzer des Hummers liegt **75** als blau-schwarzer Proteinkomplex vor, aus dem beim Kochen **75** freigesetzt wird und zum ebenfalls roten Astazin oxidiert wird.<sup>[77]</sup> Wegen ihrer physiologischen Unbedenklichkeit werden viele Carotinoide als Lebensmittelfarbstoffe, als Futtermittelzusatz, in der Kosmetik

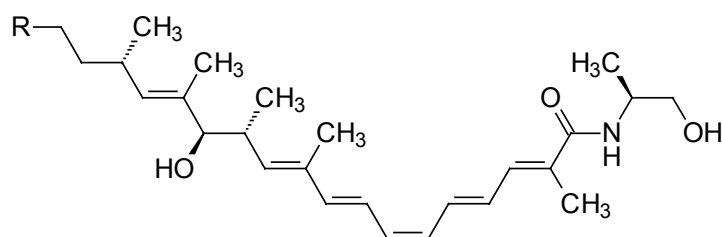


und in der Medizin als Vitamin A-Vorstufe verwendet. Aufgrund dieser Bedeutung wurde bereits eine große Anzahl von Totalsynthesen für verschiedene Carotinoide entwickelt.<sup>[78-81]</sup>



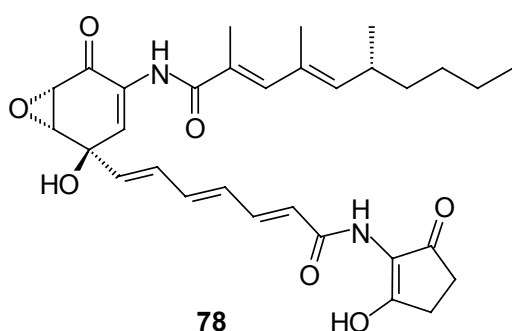
75

Myxalamid A (**76**) ist der Namensgeber einer Reihe von Polyencarbonsäureamiden, die aus Myxobakterien isoliert wurden. Sie wirken gegen Pilze, Hefen und einige gram-positive Bakterien, indem sie einen Teilschritt der Atmungskette hemmen, und zeigen aufgrund ihrer Zellwachstumshemmung auch Cytotoxizität und anti-HIV-Wirkung.<sup>[77]</sup> Die anderen Vertreter der Gruppe sind Homologe von **76** (Myxalamide B-D) oder tragen einen Phenylring am Ende der Kohlenstoffkette wie Phenalamid A (**77**), das auch als Stipiamid bezeichnet wird.

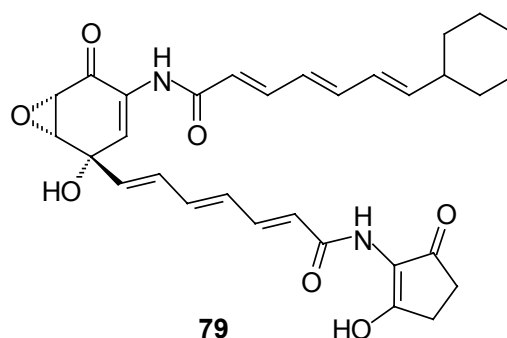


**76** R = H  
**77** R = Ph

Die Manumycine<sup>[82,83]</sup> sind eine Gruppe von Antibiotika aus verschiedenen *Streptomyces*-Stämmen. Vertreter sind das namensgebende Manumycin A (**78**) und Asukamycin (**79**).

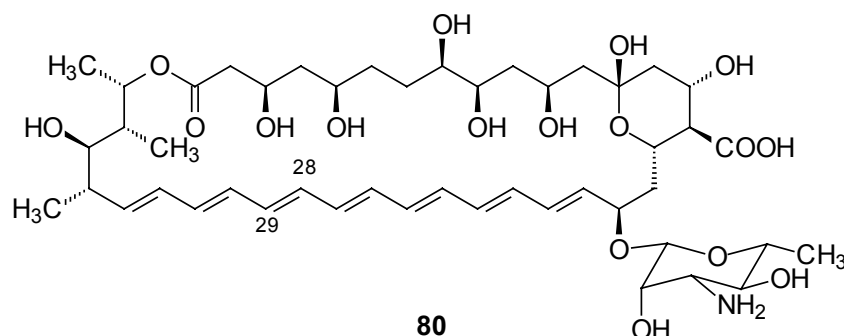


78



79

In den Polyenmakroliden, die überwiegend von Streptomyceten produziert werden, ist das Polyensystem nur ein Teil einer insgesamt sehr komplexen Struktur. Sie enthalten 20-44-gliedrige Lactonringe, die auf der einen Seite eine unterschiedliche Zahl von Doppelbindungen und auf der anderen Seite ein Polyolsegment aufweisen, wobei eine OH-Gruppe mit einem Aminosucker glycosyliert sein kann. Der bekannteste Vertreter ist Amphotericin B (**80**), dessen Struktur als einzige der Verbindungsklasse mit Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden konnte.<sup>[84,85]</sup> Amphotericin A unterscheidet sich von **80** durch die fehlende C28-C29-Doppelbindung.



Weitere Vertreter sind Nystatin, das sich nur in der Position zweier OH-Gruppen von Amphotericin A unterscheidet, sowie Lienomycin mit dem größten, 44-gliedrigen Lactonring, die Mycoticine A und B, Filipin, Pentamycin und Roxaticin, die alle kleinere Lactonringe aufweisen. Aufgrund ihrer antifungischen Wirkung sind Amphotericin B (**80**) und Nystatin heute die wichtigsten Polyenmakrolide in der klinischen Therapie<sup>[86]</sup> und werden häufig als Lipidemulsionen eingesetzt, die eine bessere Verträglichkeit aufweisen.<sup>[87]</sup> Sie werden in großem Maßstab durch Fermentation aus verschiedenen *Streptomyces*-Stämmen produziert. Wegen des großen Bedarfs an antifungischen Wirkstoffen werden auch weiterhin neue Polyenmakrolide entwickelt,<sup>[88]</sup> mittlerweile sind ca. 200 dieser Verbindungen bekannt.<sup>[89]</sup>

## 3.2 Synthesen von Polyensystemen

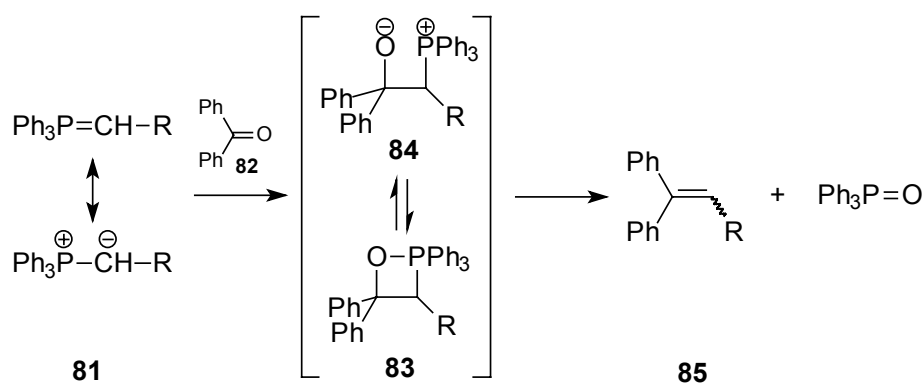
Für den synthetischen Aufbau von Polyensystemen sind prinzipiell C-C-Verknüpfungsreaktionen geeignet,

- die C=C-Doppelbindungen erzeugen, die mit bereits vorhandenen Doppelbindungen konjugiert sind,
- die ein Olefin um eine oder mehrere ungesättigte C<sub>2</sub>-Einheiten homologisieren, oder
- die zwei vinyllische Komponenten verknüpfen, die eventuell auch schon weitere Doppelbindungen enthalten.

Im Folgenden sollen diese Möglichkeiten anhand von ausgewählten Reaktionen und verschiedenen Synthesebeispielen dargestellt werden.

### 3.2.1 Die Wittig-Reaktion

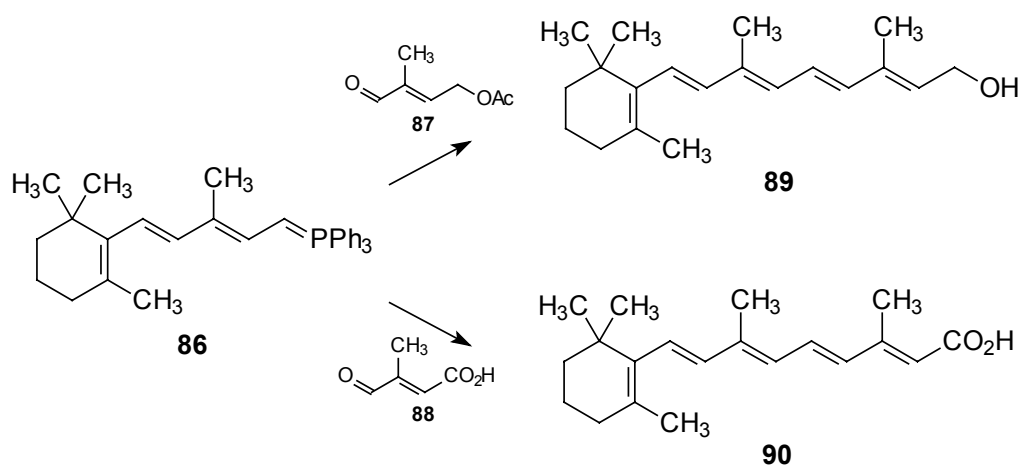
Die 1953 von WITTIG<sup>[90]</sup> erstmals vorgestellte Reaktion von Phosphonium-Yliden mit Carbonylverbindungen ist die Grundlage der vermutlich am meisten verwendeten Reaktion zur Darstellung von Olefinen. Das Ylid **81**, das durch Deprotonierung aus dem entsprechenden Phosphoniumsalz hergestellt werden kann, lässt sich durch zwei mesomere Grenzstrukturen beschreiben. Es addiert an die Carbonylverbindung **82** und bildet als Zwischenstufe das Oxaphosphetan **83**, das möglicherweise mit einer Betain-Struktur **84** im Gleichgewicht steht.<sup>[91]</sup> Unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid zerfällt **83** zum Olefin **85**. Die Ausbildung der stabilen P=O-Doppelbindung ist dabei die Triebkraft der Reaktion.



Schema 15. Mechanismus der Wittig-Reaktion.<sup>[92]</sup>

In Abhängigkeit vom Rest R unterscheidet man labile Ylide (R = Alkyl, Aryl), die in situ hergestellt werden müssen, und stabile Ylide mit elektronenziehenden Substituenten (R = -CHO, -COAlk, -CO<sub>2</sub>Alk, -CN) oder konjugierten Doppelbindungen, die lagerbar sind.<sup>[93]</sup> Üblicherweise liefern labile Ylide *cis*-Doppelbindungen, während die Reaktionen von stabilen Yliden zu *trans*-Doppelbindungen führen.

Eine der ersten Anwendungen der Wittig-Reaktion waren die bereits in den 50er Jahren großtechnisch genutzten Synthesen von Retinol (**89**) (Vitamin A) und Retinsäure (**90**) aus dem Phosphoran **86** und den Aldehyden **87** bzw. **88**.<sup>[94]</sup>



Schema 16. Synthese von Retinol (**89**) und Retinsäure (**90**).<sup>[94]</sup>

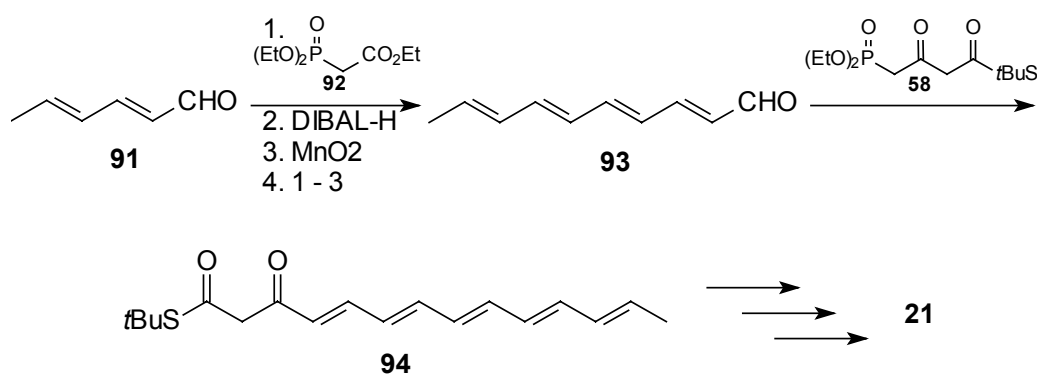
Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche Varianten eingeführt, in denen die klassische Wittig-Reaktion verbessert und ausgebaut wurde.<sup>[92]</sup>

Mit der Schlosser-Variante<sup>[95]</sup> können auch mit labilen Yliden *trans*-Doppelbindungen erhalten werden. Bei der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE),<sup>[96]</sup> werden reaktivere Phosphonat-stabilisierte Carbanionen verwendet, die mit der Arbuzow-Reaktion aus den entsprechenden Bromverbindungen erhältlich sind. Die Still-Genari-Variante<sup>[97]</sup> liefert selektiv *cis*-Alkene mit stabilisierten Carbanionen. Auch Festphasenvarianten der Wittig-Reaktion sind vorgestellt worden.<sup>[98,99]</sup>

Eine Standard-Reaktionssequenz zum Aufbau von unverzweigten Polyensystemen ist die Umsetzung von Aldehyden oder Ketonen mit Phosphonaten unter HWE-Bedingungen, gefolgt von Reduktion zum Allylalkohol und Oxidation zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd. Die Wiederholung dieser Reaktionssequenz, eventuell mit verschiedenen Phosphonaten führt zur gewünschten Anzahl von Doppelbindungen. Dabei können allerdings die individuell zu

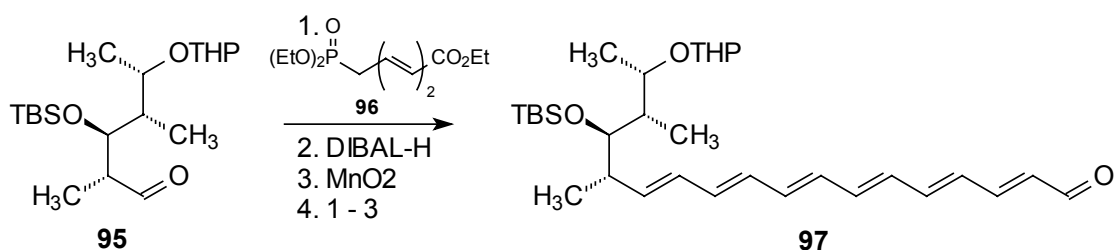
ermittelnden Reaktionsbedingungen, schlechte Ausbeuten ab einer gewissen Zahl von Doppelbindungen, sowie ein negativer Einfluss von anderen funktionellen Gruppen im Molekül, Probleme bereiten.<sup>[100]</sup>

Die Totalsynthese von Fuligorubin A (**21**) sowie des Aldehyds **95**, einer Vorstufe der Totalsynthese von Amphotericin B (**80**) sind Beispiele für die Anwendung dieser Strategie. Ausgangspunkt der Synthese von **21** ist Sorbinaldehyd (**91**), aus dem das Tetraen **93** in zwei der beschriebenen Sequenzen mit Triethylphosphonoacetat (**92**) erhalten wird. Eine weitere Wittig-Reaktion mit dem Phosphonat **58** liefert den  $\beta$ -Ketothioester **94**. Die Kupplung von **94** mit einer entsprechenden Aminosäurekomponente nach der bereits erwähnten Methode (s.2.3.3), schliesst die Synthese von **21** ab.<sup>[73]</sup>



Schema 17. Synthese des Polyengerüsts von Fuligorubin A (**21**).<sup>[73]</sup>

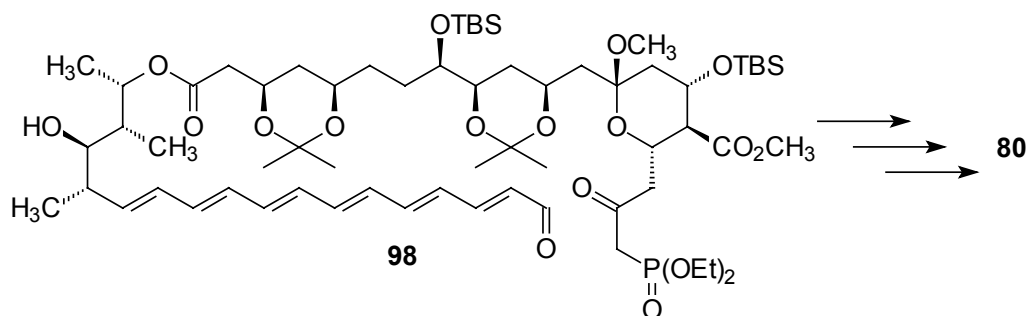
Bei der Synthese von **80** wird der Aldehyd **95** über zwei Olefinierungssequenzen mit Triethylphosphonosorbat (**96**) in das Hexaen **97** überführt.



Schema 18. Synthese des Polyenteils von Amphotericin B (**80**) nach NICOLAOU.<sup>[101]</sup>

Nach Entschützung und Veresterung von **97** mit einer geschützten Polyolkomponente liefert die intramolekulare Wittig-Reaktion des Ketophosphonat-Aldehyds **98** ein Heptaenon, aus

dem nach Schutzgruppenabspaltung und Glycosylierung Amphotericin B (**80**) erhalten wird.<sup>[102]</sup>

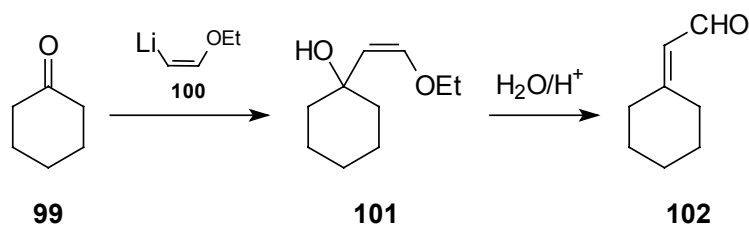


**Schema 19.** Intramolekulare Wittig-Reaktion bei der Synthese von Amphotericin B (**80**).<sup>[102]</sup>

Als Basen zur Deprotonierung der Phosphonate zum Ylid werden am häufigsten Natriumhydrid,<sup>[73]</sup> KO<sup>*t*</sup>Bu<sup>[68]</sup>, LDA<sup>[103]</sup> oder *n*BuLi<sup>[104]</sup> verwendet. In manchen Fällen finden sterisch anspruchsvollere Basen wie Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS)<sup>[105]</sup> oder Lithiumtetramethylpiperid (LTMP)<sup>[19]</sup> Anwendung, die aus dem entsprechenden Amin in situ mit *n*BuLi erzeugt werden. Dimethylpropyldienharnstoff (DMPU) oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) erhöhen die Basizität und Nucleophilie von Reagenzien und können als Cosolventien z.B. mit *n*BuLi eingesetzt werden, wobei HMPA allerdings wegen seiner Cancerogenität nur ungern verwendet wird.<sup>[106,107]</sup>

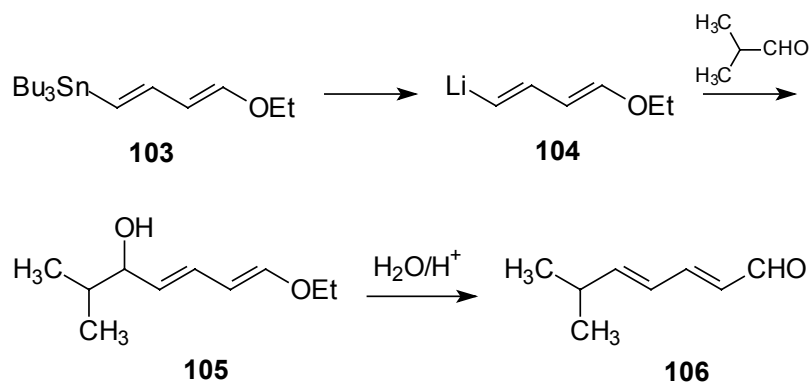
### 3.2.2 Olefinierung mit metallierten Alkenen

Die Darstellung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden durch Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit lithiierten Alkenen ist eine Alternative zur Wittig-Reaktion. Ein Beispiel für diese Reaktion, die direkt zum Aldehyd führt, ist die Umsetzung von *cis*-2-Ethoxyvinyl-lithium (**99**) mit Cyclohexanon (**100**).<sup>[108]</sup> Der intermediäre Enolether **101** lässt sich durch Säurebehandlung leicht in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **102** überführen.



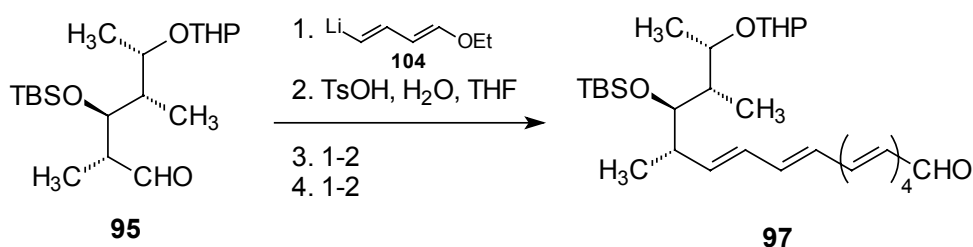
**Schema 20.** C<sub>2</sub>-Homologisierung von Cyclohexanon.<sup>[108]</sup>

Dieses Prinzip lässt sich auch auf mehrfach ungesättigte Systeme erweitern, die somit als Dienal- oder Trienal-Äquivalente dienen. Lithiierung des Stannans **103** liefert das Dien **104**, dessen Umsetzung mit einem Aldehyd zu Addukt **105** führt.<sup>[109]</sup> Der Dienaldehyd **106** wird durch anschließende Behandlung mit Toluolsulfonsäure in wässrigem THF erhalten.



**Schema 21.** C<sub>4</sub>-Homologisierung mit 1-Ethoxy-4-stannyl-1,3-butadien.<sup>[109]</sup>

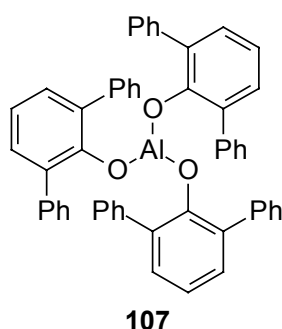
Mit dieser Methode wurde eine alternative Synthese des bereits erwähnten Hexaenaldehyds **95**, einer Zwischenstufe der Amphotericin-Synthese, durchgeführt.<sup>[100]</sup>



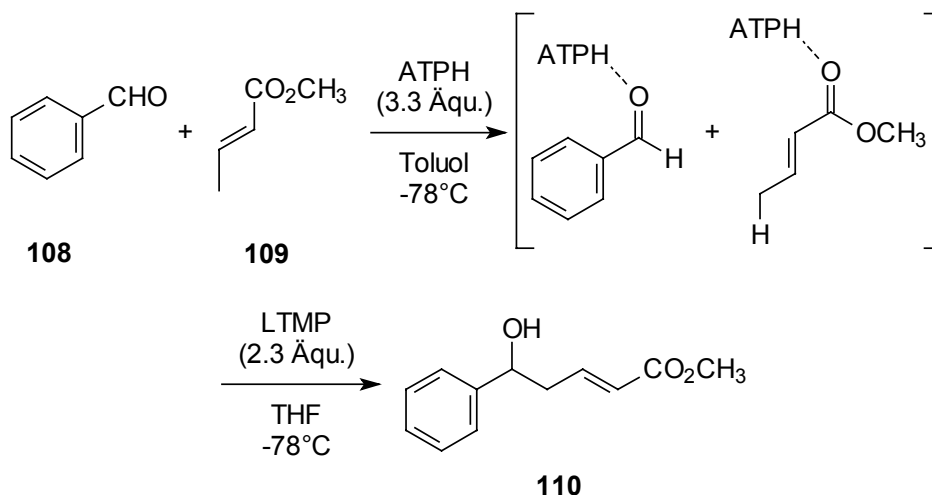
**Schema 22.** Alternative Synthese des Polyengerüsts von Amphotericin B (**80**).<sup>[100]</sup>

### 3.2.3 Aldol-Kreuzkondensationen

Die Aldol-Kreuzkondensation zwischen zwei verschiedenen Carbonylverbindungen ist eine der bedeutendsten Methoden zur C-C-Verknüpfung. Nach einer von YAMAMOTO *et al.*<sup>[110]</sup> vorgestellten Methode können in Gegenwart von Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH) (**107**) konjugierte Ester wie Crotonsäureethylester (**109**) mit Benzaldehyd (**108**) zum Aldolprodukt (**110**) umgesetzt werden. Die drei Phenylringe in **107** sind gleichmäßig um das



zentrale Aluminiumatom angeordnet und bilden eine Tasche, welche die Carbonylgruppe aufnimmt.<sup>[111]</sup> Die Carbonylgruppe des Esters wird von ATPH komplexiert und die Deprotonierung erfolgt ausschließlich am Allylterminus des ungesättigten Esters und nicht am  $\alpha$ -C-Atom. Als Base wird LTMP eingesetzt.

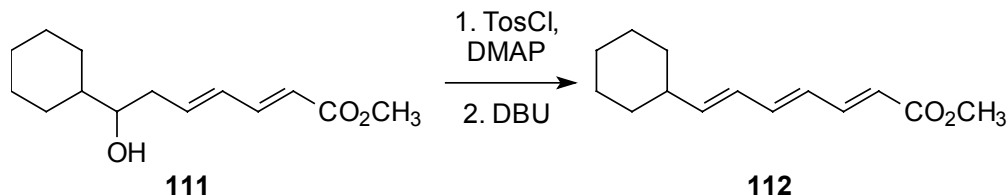


**Schema 23.** ATPH-vermittelte Aldol-Kreuzkupplung.<sup>[110]</sup>

Die Methode kann auch auf höher konjugierte Ester mit zwei bis vier Doppelbindungen angewendet werden. Wird die OH-Gruppe anschließend eliminiert, eröffnet sich ein Zugang zu hochkonjugierten Polyensystemen. So liefert die Kreuzkupplung von Cyclohexylaldehyd



und Sorbinsäureethylester zum Aldolprodukt **111** nach Tosylierung mit Toluolsulfonylchlorid und DMAP, sowie Eliminierung mit DBU das Trien **112**, ein Zwischenprodukt der Synthese von Asukamycin (**79**).<sup>[112]</sup>



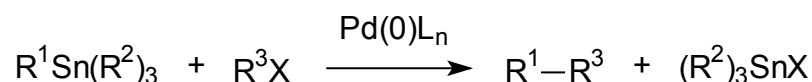
**Schema 24.** Synthese des Trienteils von Asukamycin (**79**).<sup>[112]</sup>

### 3.2.4 Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfungen

Eine Vielzahl von C-C-Verknüpfungsreaktionen, die in der organischen Synthese große Bedeutung erlangt haben, verlaufen unter Palladium-Katalyse. Einige dieser Reaktionen können auch für den Aufbau von Polyensystemen genutzt werden. Dazu gehört z.B. die Heck-Reaktion<sup>[113]</sup> von Aryl- oder Vinylbromiden mit Olefinen oder konjugierten Dienen. In anderen Palladium-katalysierten Reaktionen werden z.B. Organomagnesium-, Organozink- oder Organoborverbindungen eingesetzt. In der Suzuki-Reaktion<sup>[114]</sup> reagieren Arylboronsäuren oder -ester mit Arylbromiden zu unsymmetrischen Biarylen. Die Reaktion lässt sich auch mit entsprechenden vinyllischen Komponenten durchführen, wobei zwei oder mehr konjugierte Doppelbindungen erhalten werden.

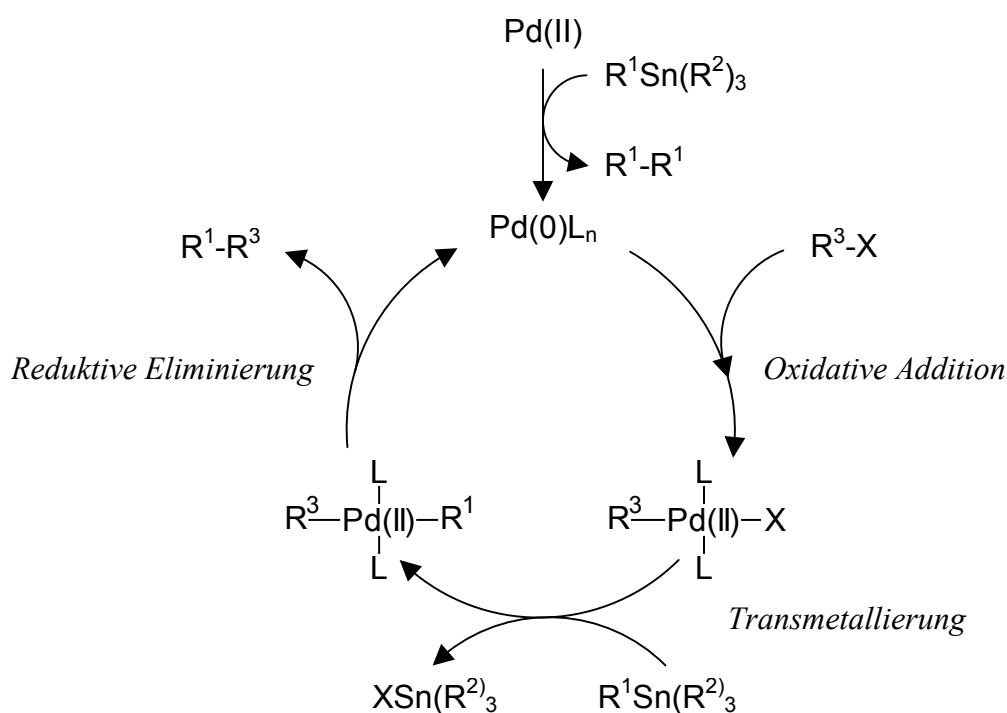
#### 3.2.4.1 Die Stille-Reaktion

Die Stille-Reaktion<sup>[115,116]</sup> schließlich ist die Kupplung von Organostannanen mit Aryl-, bzw. Vinylhalogeniden und -triflaten. Sie ist in Schema 25 allgemein dargestellt. Die meisten Organostannane sind luft- und feuchtigkeitsbeständige Organometallverbindungen, die bequem gereinigt und gelagert werden können. Die Kupplungspartner können verschiedenste weitere funktionelle Gruppen enthalten, ohne dass die Stille-Reaktion gestört wird.



**Schema 25.** Allgemeine Formulierung der Stille-Reaktion ( $\text{R}^1 = \text{Aryl, Vinyl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me, Bu}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Aryl, Vinyl, Alkynyl}$ ;  $\text{X} = \text{Br, I, OTf}$ ).

Die Stille-Reaktion verläuft nach einem für viele Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen typischen Mechanismus mit den Schritten oxidative Addition, Transmetallierung und reduktive Eliminierung.



**Schema 26.** Mechanismus der Stille-Reaktion.<sup>[115]</sup>

Als Katalysator können Palladium(0)-Spezies verwendet werden, wie z.B.  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ <sup>[115]</sup> oder  $\text{Pd(dba)}_2$  unter Zusatz von Liganden wie  $\text{PPh}_3$ , anderen aromatischen Phosphinen<sup>[117]</sup> oder auch  $\text{AsPh}_3$ .<sup>[106]</sup> Palladium(II)-Katalysatoren wie  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd(OAc)}_2$  oder  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  werden durch das Stannan schnell zu einer Palladium(0)-Spezies reduziert, die dann in den Katalysezyklus eintritt.<sup>[118]</sup> Die meisten Reaktionen werden in polaren Lösungsmitteln wie THF, DMF oder NMP durchgeführt.<sup>[118]</sup>

Die Palladium(0)-Komplexe sind elektronenreich und sehr nucleophil und können unter formaler *Oxidation* leicht organische Halogenide oder Triflate *addieren*. Die Reaktivität sinkt

dabei in der Reihenfolge  $I > OTf > Br$  ab, und bei Olefinen bleibt die Geometrie der Doppelbindung in der Regel erhalten.<sup>[118]</sup> Da die entstandenen Komplexe leicht eine  $\beta$ -Eliminierung von  $sp^3$ -Wasserstoffatomen eingehen, können nur Aryl- oder Vinylsubstrate eingesetzt werden.

Zahlreiche Hauptgruppenmetalle können ihren organischen Rest im Austausch gegen das Halogen oder Triflat auf Palladium(II) übertragen. Am häufigsten werden Bor, Zink und, wie bei der Stille-Kupplung, Zinn eingesetzt. Diese *Transmetallierung* ist in der Regel der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und erfordert in manchen Fällen höhere Temperaturen. Die Reaktivität der Substituenten am Zinn nimmt in der Reihenfolge Alkynyl > Alkenyl > Aryl > Benzyl > Methyl > Alkyl ab, so dass ungesättigte Gruppen selektiv übertragen werden.<sup>[119]</sup> Bei einer Variante der Stille-Reaktion, der carbonylierenden Kupplung,<sup>[116]</sup> wird die Reaktion in einer CO-Atmosphäre durchgeführt und vor der Transmetallierung CO in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung inseriert, was eine wertvolle Methode zur Ketonsynthese darstellt. Mit Liganden, die einen geringeren Donorcharakter gegenüber Palladium(II) aufweisen als  $PPh_3$ , wie z.B. Tri(2-furyl)phosphin oder Triphenylarsin, wird die Transmetallierung beschleunigt, so dass noch mehr Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt werden können.<sup>[117]</sup>

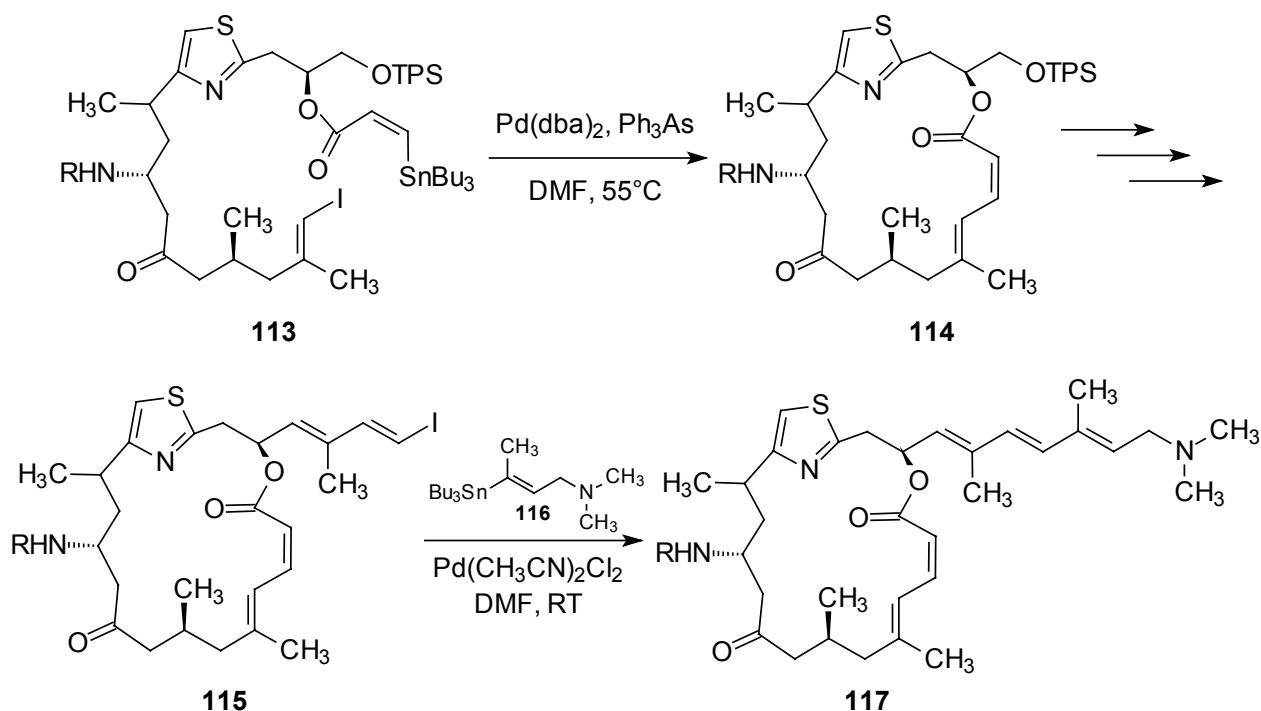
Die abschließenden Schritte sind die Umlagerung des *trans*-Dialkylpalladium(II)-Komplexes in den *cis*-Komplex und die *reduktive Eliminierung*, die zum gekuppelten Produkt und dem regenerierten Palladium(0)-Komplex führen.

### 3.2.4.2 Anwendungsbeispiele

Aufgrund ihrer großen Anwendungsbreite ist die Stille-Reaktion zu einer vielgenutzten Synthesemethode geworden, was an einigen Beispielen aus dem Bereich der Polyensynthesen dargestellt werden soll. Bereits erwähnt wurde die von LEY *et al.*<sup>[74]</sup> vorgestellte erste Synthese von Physarorubinsäure A (**2**), in der eine Stille-Kupplung die Synthese des Pentaensystems abschließt (siehe 2.3.3).

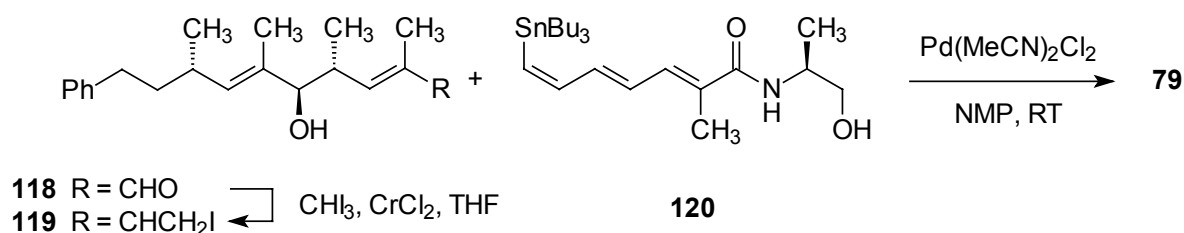
Bei der Synthese des Immunosuppressivums Pateamin (**117**), einem Bis-Macrolid aus dem Schwamm *Mycale* sp. dient eine intramolekulare Stille-Kupplung des Stannyliodids **113** zum Aufbau des 19-gliedrigen Rings in **114**. Nach einigen weiteren Transformationen erfolgt mit

einer zweiten Stille-Kupplung zwischen dem Iodid **115** und dem Stannan **116** der Aufbau der Trienseitenkette in Pateamin (**117**).<sup>[120]</sup>



**Schema 27.** Stille-Kupplungen bei der Synthese von Pateamin (**117**)

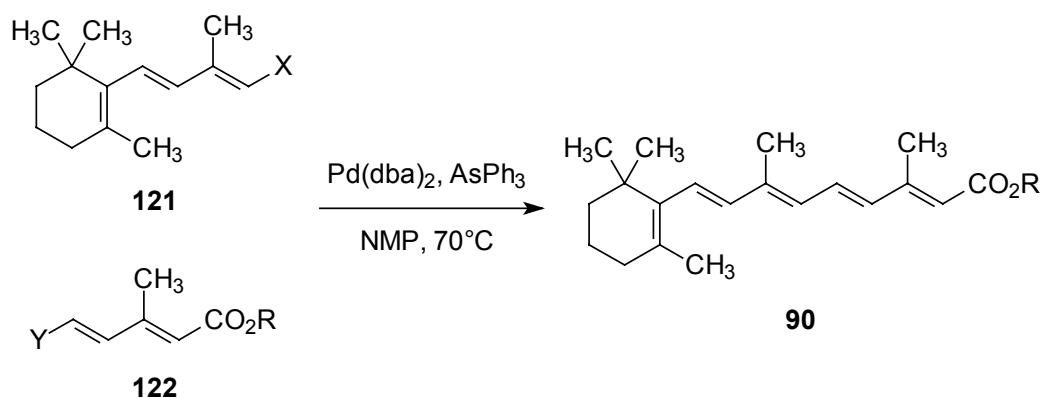
Das zur Gruppe der Myxalamide zählende Stipiamid (**79**), auch als Phenalamid A bezeichnet, wurde über eine Stille-Kupplung des Iodids **119** mit dem Stannan **120** synthetisiert.



**Schema 28.** Takai-Reaktion und Stille-Kupplung bei der Synthese von Stipiamid (**79**).

Die Stannylfunktion wird oft durch Hydrostannylierung einer Doppelbindung eingeführt. Die Iodverbindungen können durch Iod-Zinn-Austausch aus der entsprechenden Stannylverbindung erhalten werden oder, wie bei der Synthese von Stipiamid, über die Takai-Reaktion des Aldehyds **118** mit Iodoform und  $\text{CrCl}_2$ .<sup>[121]</sup>

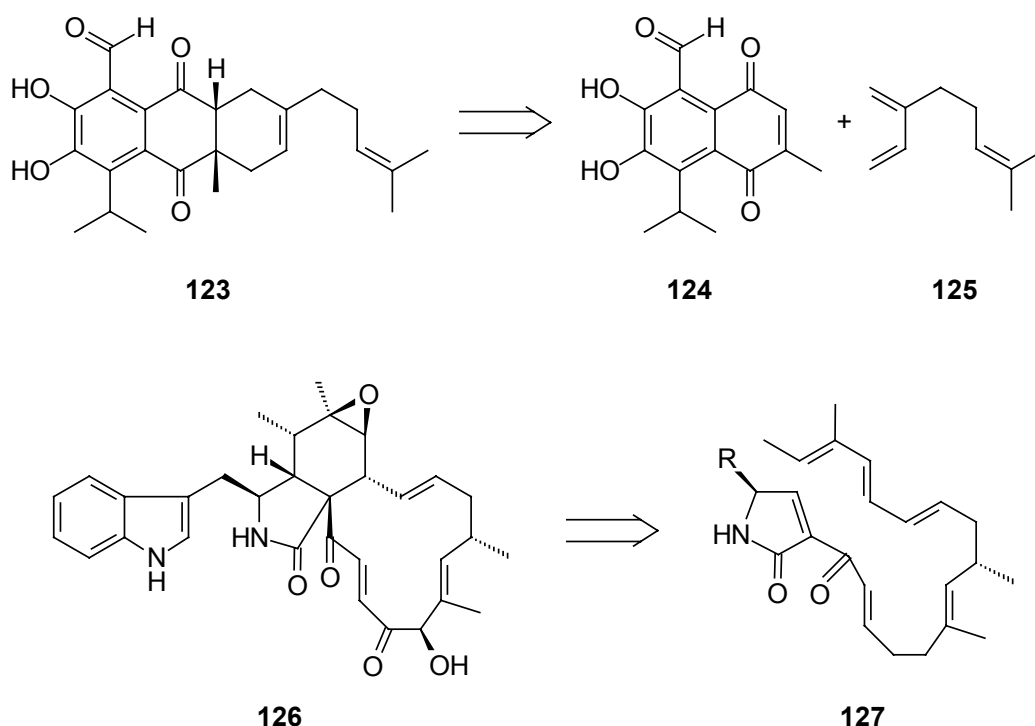
In einer umfangreichen Studie zur Synthese von Retinsäure (**90**) und analogen Verbindungen nutzten DE LERA *et al.*<sup>[106]</sup> Stille-Kupplungen zum Aufbau des Pentaensystems in **90**. Dabei wurden vier verschiedene Bindungen, nämlich C6-C7, C8-C9, C10-C11 und C12-C13 durch Kupplungen der entsprechenden Stannyl- und Iodverbindungen geknüpft und auch der Austausch der Funktionalitäten untersucht. Die Effizienz der verschiedenen Routen wurde aber mehr durch die Synthese der Kupplungspartner als durch die abschliessenden Stille-Kupplungen bestimmt. Bei diesen Reaktionen wird die Bildung von geringen Mengen der Homokupplungsprodukte beobachtet. Als Beispiel ist hier die Knüpfung der C10-C11-Bindung aus dem Trien **121** und dem Dien **122** dargestellt.



**Schema 29.** Synthese von Retinsäure (**90**) nach DE LERA *et al.* (X, Y = Bu<sub>3</sub>Sn, I).<sup>[106]</sup>

## 4 Diels-Alder-Reaktionen in der Biosynthese

Die Diels-Alder-Reaktion ist eine der bedeutendsten Reaktionen in der organischen Synthese. Bei der [4+2]-Cycloaddition eines 1,3-Diens mit einem Dienophil können zwei C-C-Bindungen geknüpft und die Entstehung von bis zu vier Stereozentren kontrolliert werden. Seit langem beschäftigen sich Wissenschaftler mit der Frage, ob auch in der Natur Diels-Alder-Reaktionen vorkommen. Es existieren in der Literatur eine Vielzahl an Beispielen von Naturstoffen, für deren Biosynthese eine enzymatisch katalysierte Diels-Alder-Reaktion postuliert wird.<sup>[122]</sup> Beispiele dafür sind die stereospezifische Synthese des aus Baumwolle isolierten, insektizid wirkenden Sesterpenoids Heliocid-H<sub>2</sub> (**123**) aus Hemigossypolon (**124**) und Myrcen (**125**)<sup>[123]</sup> und das Mycotoxin Chaetoglobosin A (**126**), das aus dem Produkt der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion von **127** entstehen soll.<sup>[124]</sup>



**Schema 30.** Mögliche Diels-Alder-Reaktionen in der Biosynthese von Naturstoffen.

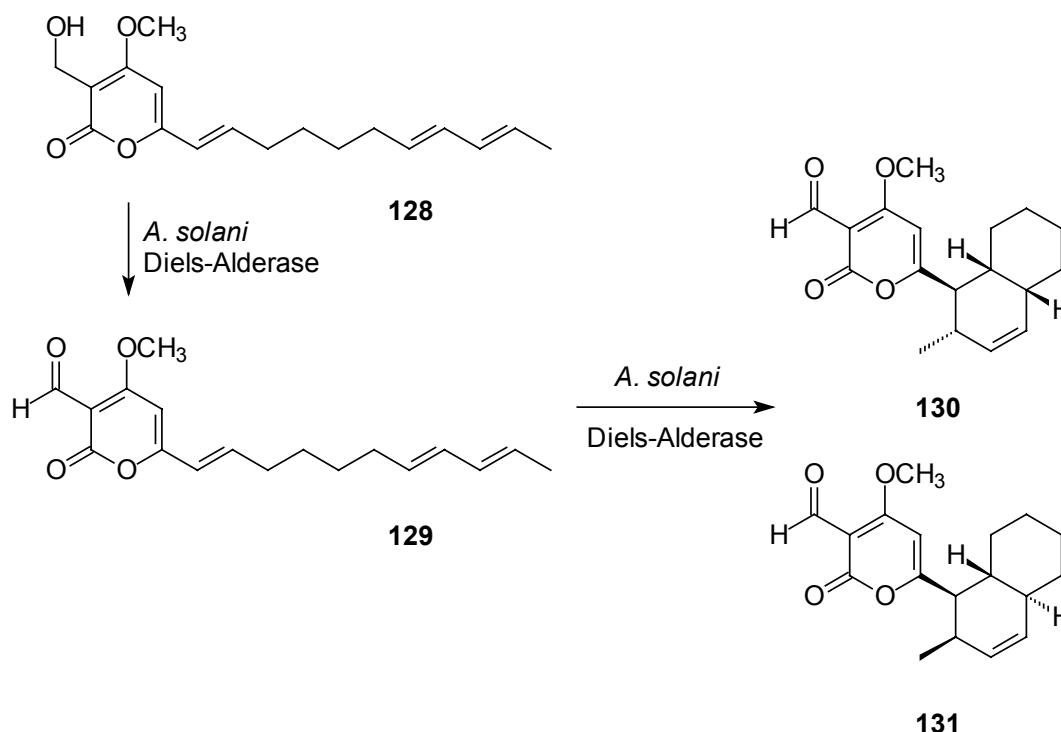
Die Beteiligung von Diels-Alder Reaktionen an der Biosynthese wird postuliert,

- wenn die Einbaumuster markierter Vorläufermoleküle, sowie die Stereochemie des Cyclohexen-Ringes diese Erklärung nahelegen und kein anderer Mechanismus zur Bildung des Ringes plausibel erscheint,

- wenn synthetisierte Vorläufermoleküle *in vitro* oder bei Inkubation mit dem Rohenzym Diels-Alder-Reaktionen eingehen,
- wenn die bevorzugte oder ausschließliche Bildung eines *endo*- oder *exo*-Produktes durch enzymatische Stabilisierung erklärt werden muss, da Modellverbindungen ein anderes Produkt oder andere Produktverhältnisse liefern.

In den oben genannten und vielen weiteren Fällen konnte aus den untersuchten Organismen aber bisher kein eigenständiges Enzym mit dieser speziellen Funktion, eine sog. „Diels-Alderase“ isoliert werden.<sup>[125-127]</sup> Daher wird auch immer wieder die Vermutung geäußert, dass es in der Natur überhaupt keine enzymkatalysierten Diels-Alder-Reaktionen gibt, sondern dass es sich bei den genannten Biosynthesen um stufenweise ablaufende Reaktionen handelt.<sup>[128]</sup>

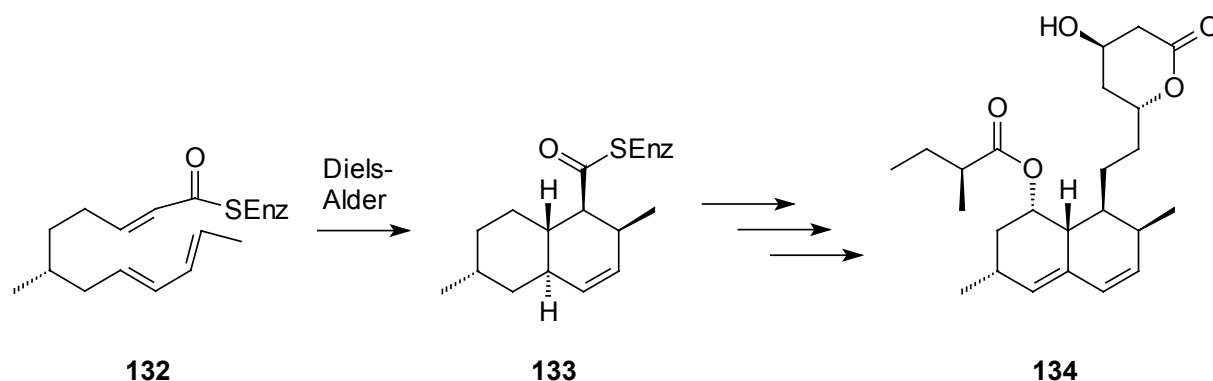
Einen ersten Hinweis, dass es doch eine „Diels-Alderase“ geben könnte, liefern Untersuchungen mit zellfreien Extrakten des Pilzes *Alternaria solani*. Die Cyclisierung von Prosolanapyron III (**129**) zu den Solanapyronen A (**130**, *exo*) und D (**131**, *endo*) erfolgt in Gegenwart des zellfreien Extraktes mit größerer *exo*-Selektivität als bei Kontrollexperimenten ohne Extrakt oder mit denaturiertem Extrakt.<sup>[129]</sup>



**Schema 31.** Postulierte Biosynthese der Solanapyrone B (**130**) und E (**131**).<sup>[130]</sup>

Aus Kulturen von *Alternaria solani* können nach Verfütterung von Deuterium-markierten Prosolanapyron II (**128**) entsprechend markierte Solanapyrone B (**130**) und E (**131**) isoliert werden. Das höhere *exo/endo*-Verhältnis weist dabei tatsächlich auf eine enzymatische Diels-Alder-Reaktion hin, da bei der unkatalysierten Reaktion von **128** mehr *endo*-Produkt **131** gebildet wird.<sup>[129]</sup> Vermutlich liegt neben der „Diels-Alderase“ auch eine Dihydrogenase vor, welche die Oxidation von **128** zu **129** katalysiert. Ob diese beiden Enzyme getrennt vorliegen, in einem Multienzym-Komplex miteinander gekoppelt sind, oder ob es sich um ein Enzym mit beiden Funktionen handelt, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.<sup>[131]</sup>

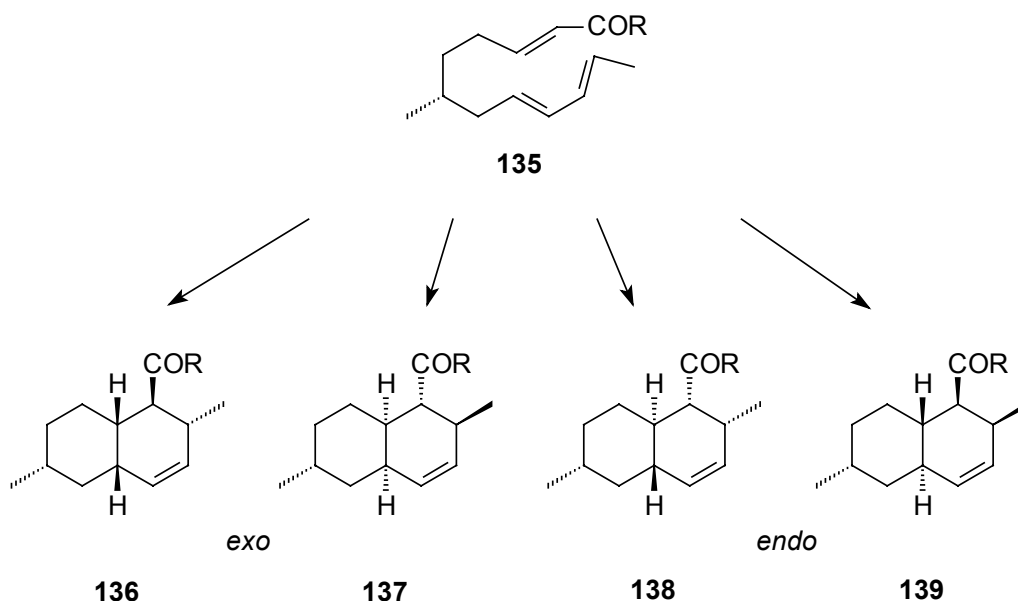
Das erste Enzym, dem eine „Diels-Alderase“-Eigenschaft zugeschrieben wird, konnte aus *Aspergillus terreus* isoliert werden.<sup>[132]</sup> Das von diesem Pilz produzierte Nonaketid Lovastatin (**134**) und einige seiner Derivate werden als cholesterolsenkende Arzneimittel eingesetzt und für die medizinische Anwendung durch Fermentation hergestellt. Untersuchungen zur Biosynthese ergeben, dass **134** über einen Polyketid-Biosyntheseweg entsteht, mit den Hexaketiden **132** und **133** als Intermediaten, wobei **133** durch Diels-Alder-Cyclisierung aus **132** entsteht.



Schema 32. Intermediate der Biosynthese von Lovastatin (**134**).

Verschiedene Versuche, markierte Derivate von **132** an Kulturen von *Aspergillus terreus* zu verfüttern, brachten bisher keinen Erfolg.<sup>[133]</sup> Die negativen Ergebnisse werden mit dem schnellen Abbau der Vorläufer in vivo erklärt. Es konnte jedoch ein Protein isoliert werden, die sog. Lovastatin Nonaketide Synthase (LNKS), das die Diels-Alder-Reaktion des synthetisch hergestellten Thioesters **135** katalysiert. In Abwesenheit des Enzyms cyclisiert **135** in wässrigem Medium bei 20°C spontan zu den *exo*- und *endo*-Addukten **137** und **138** im Verhältnis 1:1. In Gegenwart von LNKS entstehen **137**, **138** und **139** im Verhältnis 15:15:1.<sup>[132]</sup>





**Schema 33.** Produkte der Diels-Alder-Reaktion von Hexaketidthioester **132** ( R = *N*-Acetylcysteamin, NAC).

Das *endo*-Addukt **139** besitzt eine Stereochemie, die der von Lovastatin **134** entspricht. Das mögliche *exo*-Produkt **136** wird in keinem der Versuche beobachtet. Die Bildung von **137** und **138** verläuft über Übergangszustände, in denen die Methylgruppe an C-6 die bevorzugte pseudoequatoriale Position einnimmt. Dagegen ist für die Bildung von **139** ein Übergangszustand mit pseudoaxialer Position der Methylgruppe nötig. Es wird angenommen, dass van-der-Waal-Wechselwirkungen mit dem aktiven Zentrum von LNKS das Substrat in die entsprechende Konformation bringen. LNKS wird als die erste „Diels-Alderase“ bezeichnet, die isoliert, gereinigt und charakterisiert werden konnte.

## 5 HPLC-NMR-Kopplung

Die Identifizierung und Strukturaufklärung von organischen Verbindungen ist eine der größten Herausforderungen der modernen Analytik. Zur Trennung von Stoffgemischen werden in der Regel chromatographische Verfahren eingesetzt, wobei die HPLC (High Performance Liquid Chromatography), insbesondere mit Umkehrphasen, das leistungsfähigste ist.<sup>[134]</sup> Die herkömmlichen Detektionsmethoden wie Extinktion, Brechungsindex oder auch Fluoreszenz liefern dabei nur wenig strukturelle Information, so dass die vollständige Strukturaufklärung „off-line“ stattfindet.

Von „on-line“-Techniken spricht man dann, wenn die Detektion als eigenständige Technik qualifizierte Strukturinformationen liefern kann. Bisher wurden dafür die Massenspektroskopie (MS), die IR-, Raman-, UV/Vis-, die CD- sowie die NMR-Spektroskopie eingesetzt. Dabei liefert die HPLC-NMR-Kopplung die umfangreichsten strukturellen Informationen. Die prinzipiellen Vorteile von on-line-Kopplungsmethoden gegenüber chromatographischen Trennungen mit anschließender off-line-Strukturaufklärung sind Zeitersparnis, da zusätzliches Probenaufbereiten und Fraktionieren wegfällt und aufgrund des geschlossenen Systems die Vermeidung von Fehlerquellen wie Verunreinigungen oder Probenzersetzung durch Luft- und Lichteinwirkung. Schwierigkeiten bei der HPLC-NMR-Kopplung bestehen in der, im Vergleich zu anderen Methoden wie z.B. Massenspektroskopie, geringeren Empfindlichkeit und den störenden Resonanzen von protonierten Lösungsmitteln. Dennoch haben zahlreiche technische Entwicklungen, wie die Steigerung der Magnetfeldstärke auf bis zu 19 Tesla und mehr (800 MHz  $^1\text{H}$ -Frequenz), die Verwendung spezieller Methoden zur Unterdrückung des Lösungsmittelsignals, sowie die Miniaturisierung der Systeme, die den Einsatz geringer Mengen deuterierter Lösungsmittel ermöglicht, die HPLC-NMR-Kopplung in den letzten Jahren zu einer etablierten Methode in der Strukturaufklärung gemacht.<sup>[135-137]</sup>

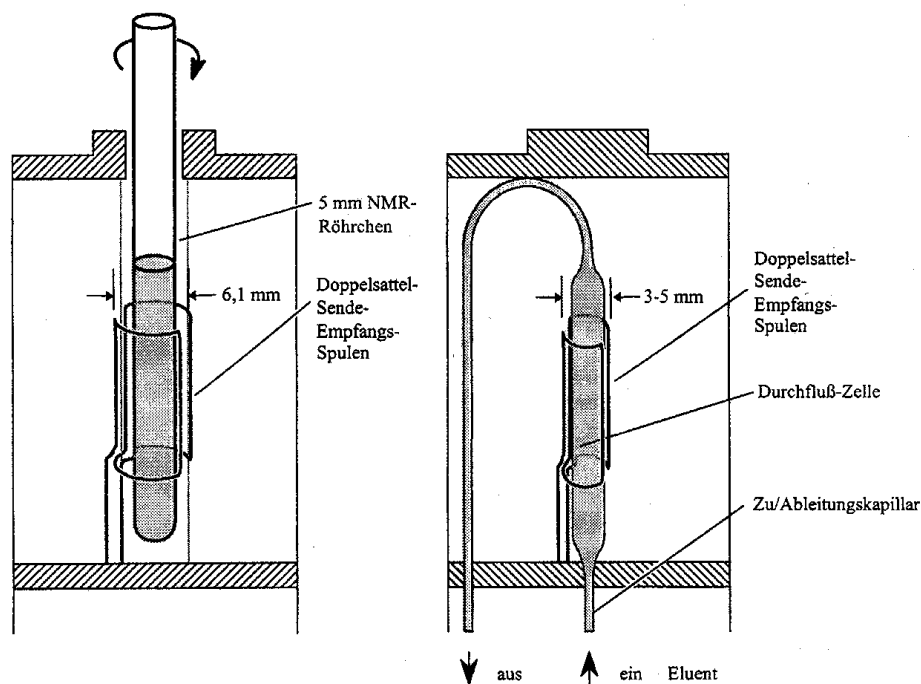
### 5.1 Experimenteller Aufbau

Die Kombination von zwei so unterschiedlichen analytischen Methoden wie HPLC und NMR-Spektroskopie in einer direkten Kopplung erfordert Anpassungen bei beiden Systemen,

da bei der Kombination eine Reihe von Schwierigkeiten auftreten. Bei der Chromatographie bestehen Einschränkungen in der Auswahl der mobilen Phase und die Qualität der chromatographischen Trennung wird durch lange Transferwege und hohe Beladung der Trennsäule beeinträchtigt. Im Folgenden werden die Konsequenzen daraus sowie der Aufbau eines HPLC-NMR-Systems dargestellt.

### 5.1.1 Durchfluss-NMR-Probenkopf

Als Verbindung zwischen dem chromatographischen System und dem NMR-Spektrometer wird bei der HPLC-NMR-Kopplung ein spezieller Durchflussprobenkopf verwendet.<sup>[138]</sup> In Abbildung 4 ist der Aufbau eines solchen Probenkopfes im Vergleich zum konventionellen Probenkopf gezeigt.



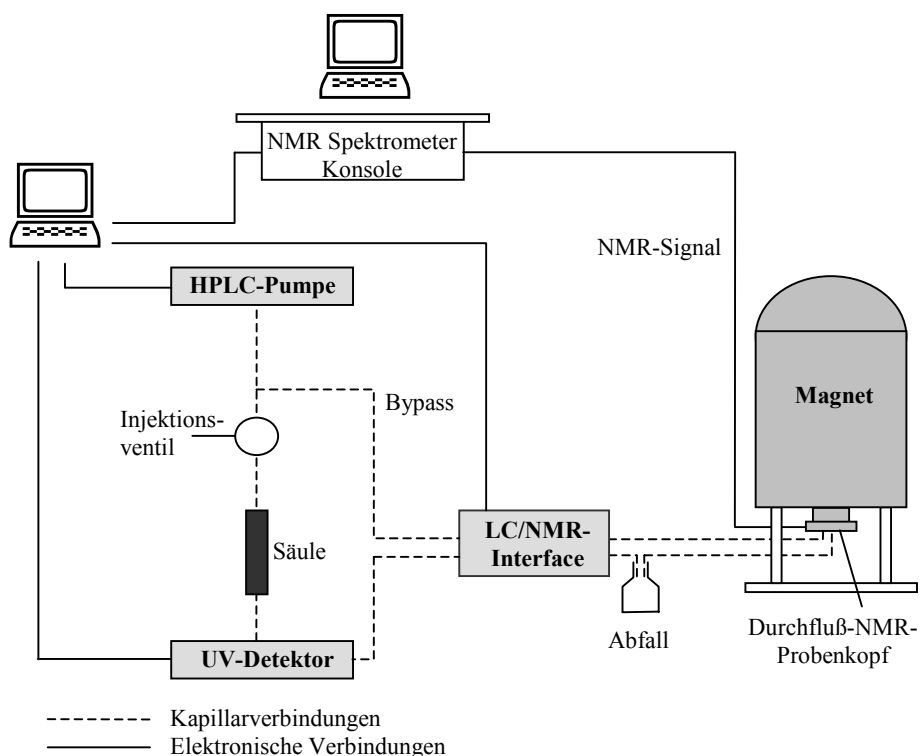
**Abbildung 4.** Vergleich eines konventionellen NMR-Probenkopfes (links) mit einem Durchfluss-Probenkopf (rechts).<sup>[139]</sup>

Anstelle eines Glasröhrchens, mit dem die Probe eingeführt wird, ist hier eine spezielle, fest eingebaute Durchflusszelle aus Glas installiert. Es sind Zellen mit 3mm, 4mm bzw. 5mm Durchmesser gebräuchlich, was einem Volumen von 60µl, 120µl bzw. 200 µl entspricht. In der konventionellen NMR-Spektroskopie beträgt das aktive Detektionsvolumen bei einem

5mm-Röhrchen 350 $\mu$ l. Die geringere Empfindlichkeit aufgrund der kleineren Messvolumina kann durch das direkte Aufbringen der Sende- und Empfangsspulen auf die Durchflusszelle ausgeglichen werden.<sup>[140]</sup> Die Rotation der Proben ist bei der Durchfluss-NMR-Spektroskopie nicht möglich.

### 5.1.2 Kopplung von Chromatographie und NMR-Spektroskopie

Das chromatographische System ist bei der HPLC-NMR-Kopplung im Wesentlichen unverändert. Um die Probe optimal in der Messzelle zu positionieren, ist eine konventionelle Detektion der Trennung z.B. mit einem UV-Detektor nötig, da die NMR-Spektroskopie die Anwesenheit der Substanz nicht sofort mit einem Messdurchlauf detektieren kann. Der UV-Detektor dient außerdem zur Kontrolle der chromatographischen Trennung. In Abbildung 5 ist der Aufbau eines HPLC-NMR-Systems gezeigt.



**Abbildung 5.** Instrumenteller Aufbau für die HPLC-NMR-Kopplung.<sup>[139]</sup>

Das Chromatographiesystem muss sich in mindestens 2m Abstand zum Magneten befinden, um die Magnetfeldhomogenität nicht zu beeinträchtigen und eine störungsfreie Funktion der

elektronischen und mechanischen Bauteile von Computer, Pumpe und Detektor zu gewährleisten. Mit einem computergesteuerten Schaltventil-Modul, das dem Detektor nachgeschaltet ist, wird der genaue zeitliche Ablauf der Experimente gesteuert. Die Verbindung von Chromatographiesystem und NMR-Gerät wird mit konventionellen HPLC-Transfer-Kapillaren hergestellt.

## **5.2 Besonderheiten der HPLC-NMR-Kopplung**

### **5.2.1 Eluenten**

Das verwendete Lösungsmittelgemisch muss sowohl eine Auftrennung des Substanzgemischs (Analyt) als auch die Durchführung von NMR-Experimenten erlauben. Aus Kostengründen wird auf den Einsatz von volldeuterten Lösungsmitteln oft verzichtet. Das verwendete Lösungsmittelgemisch sollte möglichst wenige und nicht aufgespaltene NMR-Signale besitzen. Es sollte sich nicht mit den Analytsignalen überschneiden, um den Verlust von Strukturinformationen zu vermeiden. Außerdem ist eine hohe Reinheit der Lösungsmittel erforderlich. Gemische aus Acetonitril und Wasser, wie sie üblicherweise in der Reversed-phase-HPLC verwendet werden, sind aus Sicht dieser Anforderungen optimal. Wasser kann durch das noch relativ kostengünstige D<sub>2</sub>O ersetzt werden. Das Deuteriumsignal kann in diesem Fall zur Stabilisierung des Feldes verwendet werden. Acetonitril besitzt im NMR-Spektrum nur ein Singulett bei  $\delta = 2$  ppm.

### **5.2.2 Lösungsmittelunterdrückung**

Das Hauptproblem der HPLC-NMR-Kopplung sind die störenden Signale von protonenhaltigen Eluenten, die zu Dynamikproblemen im Analog-Digital-Wandler (ADC) des NMR-Spektrometers führen. Daher ist die sog. Lösungsmittelunterdrückung notwendig, um die Gesamtintensität des Free Induction Decay (FID) zu verringern. Nur wenn der dynamische Bereich des Empfängers an die Intensität des Analytsignals angepasst wird, können die Analytsignale digitalisiert werden. Im Fall von Acetonitril/D<sub>2</sub>O-Gemischen führt die Lösungsmittelunterdrückung zu einer Reduzierung des Lösungsmittelsignals bis auf die

Höhe unterhalb der  $^{13}\text{C}$ -Satelliten des Hauptsignals von Acetonitril. Bei ansonsten gleichen Messbedingungen wird dabei gegenüber dem Spektrum ohne Lösungsmittelunterdrückung eine 100fache Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses erreicht. Es können auch mehrere Signale gleichzeitig unerdrückt werden.

Die Vielzahl der verwendeten Techniken der Lösungsmittelunterdrückung lässt sich in vier Gruppen einteilen:<sup>[141-143]</sup>

- Vorsättigungs-Methoden
- Methoden, die auf Relaxationseffekten beruhen
- Selektive Nichtanregung der Lösungsmittelresonanz (Tailored Excitation)
- Lösungsmittelunterdrückung durch  $B_0$ -Feldgradienten

Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurden ausschließlich Vorsättigungs-Methoden verwendet:

- Einstrahlung auf der Lösungsmittelfrequenz während des Relaxationsdelays mit einem low-power Continuous-Wave (CW)-Puls,<sup>[144,145]</sup>
- Verwendung einer Vorsättigungssequenz, die an das NOESY-Experiment angelehnt ist,<sup>[146]</sup>
- Verwendung einer Vorsättigung mit sog. „Shaped-Pulsen“,<sup>[139]</sup>

Auf den Hintergrund dieser Methoden soll jedoch hier nicht weiter eingegangen werden.

### 5.2.3 Betriebsarten der HPLC-NMR-Kopplung

Die Kopplung von HPLC und NMR-Spektroskopie wird hauptsächlich auf drei Arten durchgeführt.

Bei der *Continuous-Flow-Technik*<sup>[147]</sup> werden während der chromatographischen Trennung kontinuierlich NMR-Spektren aufgenommen. Die Darstellung erfolgt als Konturplot, in dem die F2-Dimension (Horizontale) das NMR-Spektrum wiedergibt und die F1-Dimension (Vertikale) die chromatographischen Retentionszeiten. Besonders bei Verbindungen, die keinen oder einen nur schwachen Chromophor tragen (z.B. Zucker), ist so eine einfache Darstellung der chromatographischen Trennverhältnisse möglich.

Im *Stopped-Flow-Modus*<sup>[148]</sup> wird die chromatographische Trennung unterbrochen, sobald ein Peak, der von Interesse ist, die NMR-Durchflusszelle erreicht hat. Es können alle zweidimensionalen Experimente wie COSY, TOCSY oder heteronuklear korrelierte Spektren

wie HMBC, HSQC aufgenommen werden.<sup>[149,150]</sup> Nach Beendigung der NMR-Messung kann die chromatographische Trennung fortgesetzt werden.

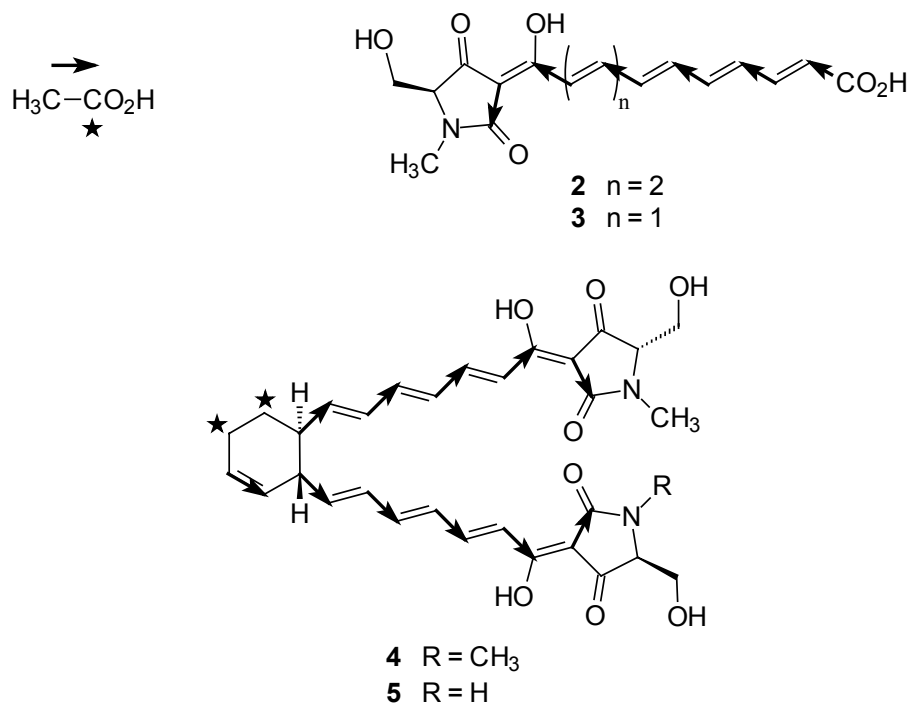
Wenn von vielen Peaks einer Trennung NMR-Spektren aufgenommen werden sollen, kann die Dauer des Experiments sehr lang werden, so dass durch Diffusion die Auflösung der chromatographischen Trennung verschlechtert wird. In diesem Fall können mit dem *Peakspeicherungs*-Modus die einzelnen Fraktionen in sog. Loops, Kapillaren mit einem der Durchflusszelle entsprechenden Volumen, gespeichert werden. Nach Beendigung der Chromatographie werden die Fraktionen zur Durchführung der NMR-Experimente nacheinander in die Messzelle überführt.

## B. Spezieller Teil

### 6 Einleitung und Problemstellung

#### 6.1 Biosynthese der Pigmente aus *Physarum polycephalum*

Um die Biosynthese der aus *Physarum polycephalum* isolierten Inhaltsstoffe zu untersuchen, wurden von NOWAK und STEFFAN Verfütterungsexperimente mit Kulturen des Schleimpilzes durchgeführt.<sup>[25]</sup> In mehreren Ansätzen wurde den Nährlösungen  $[1-^{13}\text{C}]$ -,  $[2-^{13}\text{C}]$ - bzw.  $[1,2-^{13}\text{C}_2]$ -markiertes Natriumacetat zugesetzt, die Mikroplasmodien nach den beschriebenen Methoden<sup>[21,22]</sup> aufgearbeitet und die Polyenverbindungen **2**, **3**, **4** und **5** isoliert. Schema 34 zeigt den Aufbau der Physarorubinsäuren und Polycephaline aus Acetatbausteinen. Pfeile markieren dabei die Acetateinheiten von der Methylgruppe zur Carboxylfunktion (Pfeilspitze). Einzelne aus Carboxylgruppen stammende C-Atome sind mit einem Stern gekennzeichnet.



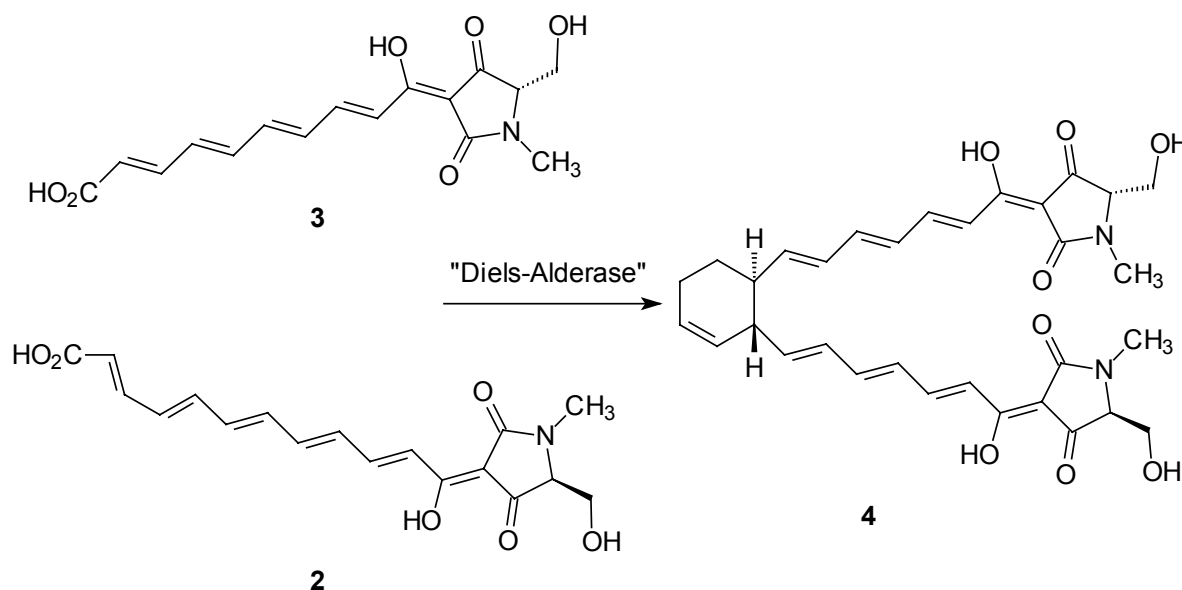
Schema 34. Acetateinbau in Physarorubinsäuren und Polycephalinen.



Die beiden Physarorubinsäuren A (**2**) und B (**3**) werden demnach aus sieben bzw. sechs Acetateinheiten und einem Serinrest aufgebaut. Die endständige Carboxylgruppe stammt in beiden Verbindungen aus einer Methylgruppe und muss durch nachträgliche Oxidation entstanden sein. Der Einbau von Serin konnte zwar nicht durch Verfütterungsexperimente nachgewiesen werden, doch sprechen andere Beispiele von Biosyntheseuntersuchungen dafür, dass sich Tetransäuren biosynthetisch auf Aminosäuren zurückführen lassen.<sup>[151,152]</sup>

Aufgrund ihrer Struktur könnte man für Polycephalin C (**4**) und B (**5**) zunächst annehmen, dass es sich um Dimere aus zwei Molekülen Physarorubinsäure B (**3**) handelt. Dazu wäre allerdings eine biosynthetisch schwer vorstellbare Schwanz-Schwanz-Verknüpfung der beiden Carbonsäuregruppen mit anschließender Ausbildung des Cyclohexenringes notwendig. Daneben wäre auch der Aufbau einer einheitlichen Kette von Acetateinheiten mit zwei Tetransäureköpfen denkbar. Dann müsste aber am Ende der Kette einmal eine Carboxylfunktion und einmal eine Methylgruppe mit der Aminosäure verknüpft werden, was biosynthetisch ebenfalls kaum erklärbar wäre.

Gegen beide Möglichkeiten spricht auch das tatsächliche Markierungsmuster, das für **4** und **5** gefunden wurde. Es wurde der Einbau von elf intakten Acetateinheiten festgestellt sowie zwei markierte C-Atome an den Positionen 5'' und 6'' des Cyclohexenringes, die aus zwei ursprünglichen Carboxylfunktionen stammen. Dieser Befund lässt sich durch einen Biosynthesevorschlag erklären, der von je einem Molekül Physarorubinsäure A (**2**) und B (**3**) ausgeht (Schema 35).<sup>[25]</sup>



**Schema 35.** Biosynthese-Vorschlag für Polycephalin C (**4**).<sup>[25]</sup>

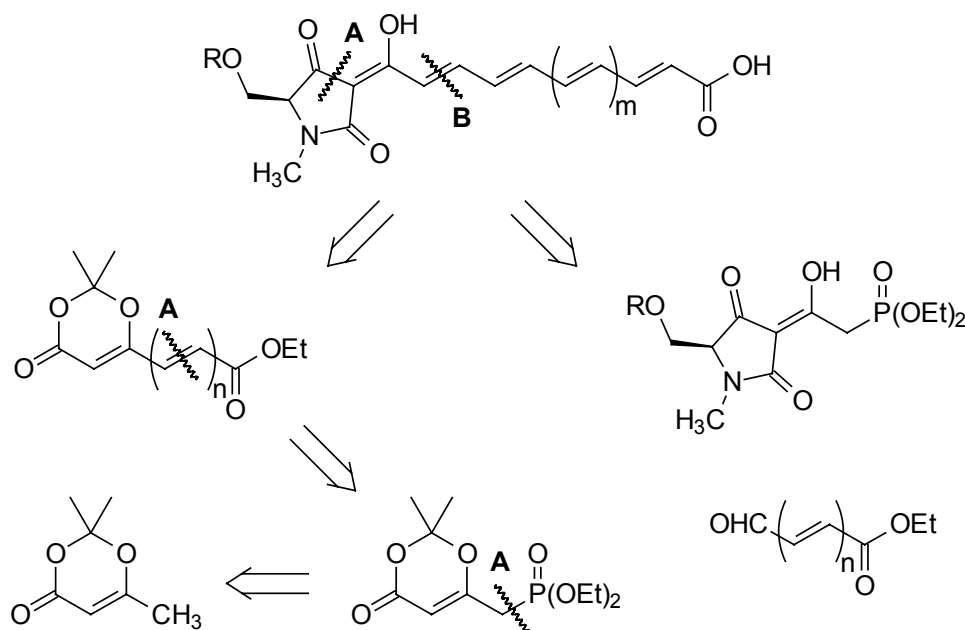
Über eine Diels-Alder-Reaktion, die von der Decarboxylierung der beiden endständigen Carboxylfunktionen begleitet ist, bildet sich der Cyclohexenring von Polycephalin C (**4**). Das Enzym, das diese Reaktion katalysiert - eine „Diels-Alderase“ - müsste dabei auch für die Decarboxylierung verantwortlich sein. Wie im allgemeinen Teil dargestellt, gibt es noch eine Vielzahl weiterer Beispiele sowohl für intermolekulare als auch intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen in der Biosynthese von Naturstoffen. Verfütterungsexperimente mit einfachen Biosynthesebausteinen liefern dabei meist entscheidende Hinweise. Allerdings kann ein sicherer Beweis erst dann geführt werden, wenn postulierte Vorläufer einer biosynthetischen Diels-Alder-Reaktion markiert synthetisiert werden, an den betreffenden Organismus verfüttert werden und das Diels-Alder-Produkt mit der entsprechenden Markierung isoliert werden kann.

## 6.2 Ziele dieser Arbeit

Aufgrund der vorangegangenen Überlegungen zur Biosynthese von Polycephalin C (**4**) ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Entwicklung einer Totalsynthese der Physarorubinsäuren **2** und **3**. Durch Verwendung von markierten Vorstufen sollen gezielt markierte Verbindungen hergestellt werden, die in Verfütterungsexperimente an *Physarum polycephalum* eingesetzt werden können. Als  $^{13}\text{C}$ -markierte Ausgangssubstanz bietet sich hier Triethylphosphonoacetat an, das mit verschiedenen Markierungsmustern kommerziell erhältlich ist. Diese markierten  $\text{C}_2$ -Bausteine sollten möglichst spät in der Synthese verwendet werden, um einen effizienten Einbau zu erreichen. Auf der Suche nach einer „Diels-Alderase“, einem Enzym, das die Bildung des Cyclohexenringes in den Polycephalinen katalysiert, könnten die  $^{13}\text{C}$ -markierten Physarorubinsäuren außerdem als Substrat in einem Enzymassay dienen. Daher sollte die Synthese auch die Variation der Kettenlänge des Polyensystems ermöglichen, um auch Homologe von **2** und **3** herzustellen. Das Synthesekonzept muss außerdem die besonderen Eigenschaften von Polyenen wie Säure-, Oxidations- und Lichtempfindlichkeit berücksichtigen. Der Aufbau der Polyenkette sollte möglichst spät erfolgen, bzw. danach sollten nur noch wenige Reaktionsschritte bis zum Syntheseabschluss nötig sein.

## 7 Retrosynthese

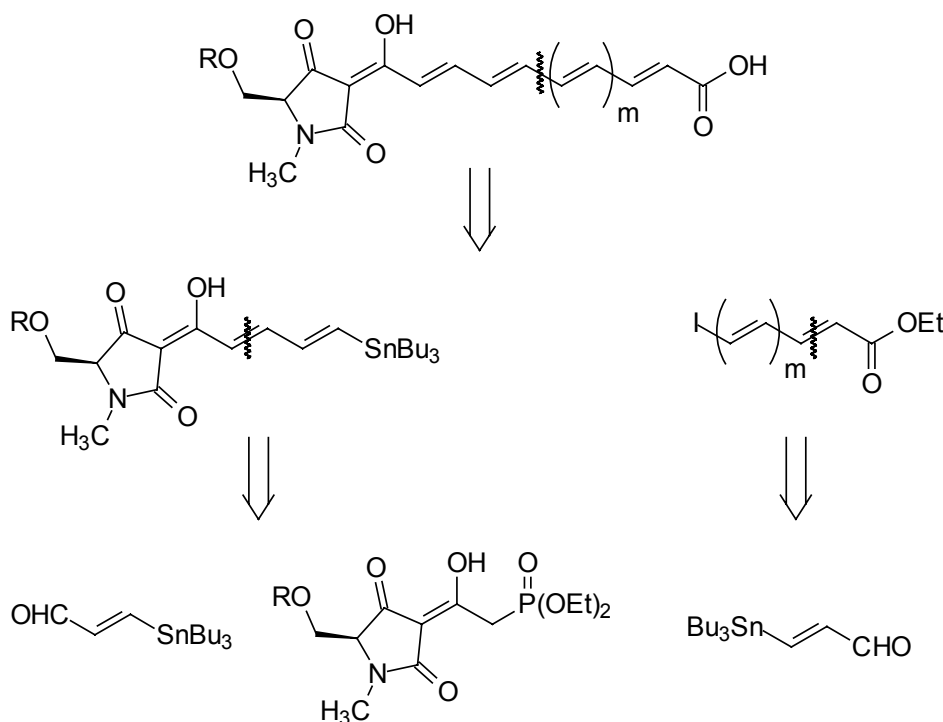
Unter Berücksichtigung der im allgemeinen Teil vorgestellten Synthesen kann die Tetransäureeinheit der Physarorubinsäure entweder auf eine modifizierte Form des Diketen-Aceton-Addukts (Weg A) oder auf die Phosphono-Tetransäure (Weg B) zurückgeführt werden. In beiden Fällen könnte als Kupplungspartner in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ein Polyenaldehyd dienen, der z.B. durch eine weitere Olefinierung eines entsprechenden Dialdehyds mit Triethylphosphonoacetat synthetisiert werden müsste. Bei beiden Routen wird also zunächst die Polyenkette aufgebaut und erst in den letzten Reaktionsschritten die Tetransäure eingeführt. Durch Variation der Kettenlänge sollten Physarorubinsäuren mit unterschiedlicher Anzahl von Doppelbindungen zugänglich sein. Schema 36 zeigt diese beiden Retrosynthese-Wege.



**Schema 36.** Retrosynthesewege A und B

(Physarorubinsäure A (**2**):  $n = 4$ ,  $m = 2$ ; Physarorubinsäure B (**3**):  $n = 3$ ,  $m = 1$ )

In einem anderen Weg wird der langkettige Polyenaldehyd umgangen und die Polyenkette zunächst in zwei Teilen synthetisiert, die erst nach Aufbau der Tetransäure zusammengefügt werden. Zunächst wird der Stannylaldehyd an die Phosphono-Tetransäure gekuppelt und dann durch Stille-Kupplung mit einem Iodid die Polyenkette aufgebaut (Schema 37).



**Schema 37.** Retrosyntheseweg C

(Physarorubinsäure A (2):  $m = 2$ ; Physarorubinsäure B (3):  $m = 1$ )

Die Stannyldienoyl-Tetramsäure sollte durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion der zuvor erwähnten Phosphono-Tetramsäure und einem Stannylaldehyd zugänglich sein. Das Iodid lässt sich auf die analoge Stannylverbindung zurückführen, die durch eine weitere Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion des Stannylaldehyds und Triethylphosphonoacetat erhältlich sein sollte. Die Kettenlänge kann durch Wiederholung dieser Reaktion variiert werden. Diese Synthesestrategie ist besonders effizient, da ein Baustein zweimal verwendet werden kann.

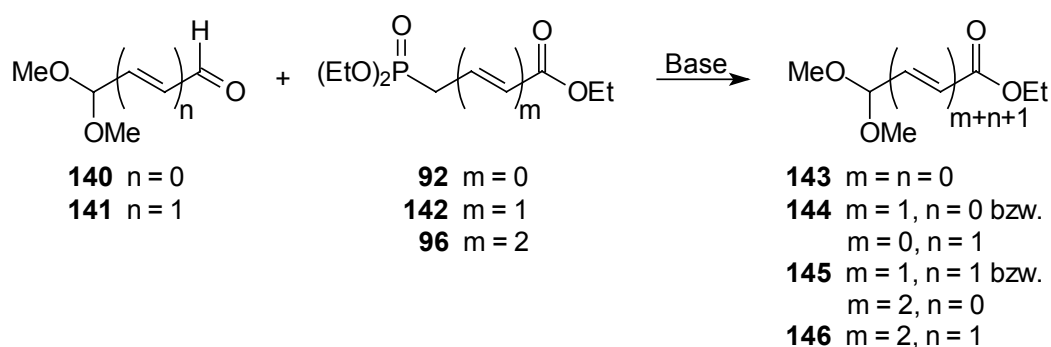
Alle drei Synthesewege sollten bei Verwendung von kommerziell erhältlichem  $^{13}\text{C}$ -markierten Triethylphosphonoacetat die Darstellung von  $^{13}\text{C}$ -markierten Physarorubinsäuren ermöglichen.

## 8 Synthese von Polyenoyl-Tetramsäuren

### 8.1 Darstellung von Polyenaldehyden

#### 8.1.1 Wittig-Reaktionen

Die in der organischen Synthese am häufigsten verwendete Reaktion zum Aufbau von konjugierten Polyensystemen ist die Wittig-Reaktion, die oft in der nach Horner, Wadsworth und Emmons benannten Variante durchgeführt wird (vgl. allgemeiner Teil). Es werden zunächst die beiden Retrosynthesewege A und B untersucht. Hier werden als Kupplungspartner für Olefinierungsreaktionen mit einer Phosphono-Tetramsäure oder dem Phosphono-substituiertem Diketen-Aceton-Addukt die Aldehyde 4-Oxo-butenolat (**151**,  $n = 1$ ), 6-Oxo-hexadienolat (**149**,  $n = 2$ ), 8-Oxo-octatrienolat (**157**,  $n = 3$ ) und 10-Oxo-decatetraenolat ( $n = 4$ ) benötigt. Die entsprechenden Dimethylacetale **143** und **144** sollten jeweils durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von Triethylphosphonoacetat (**92**) und einem Dialdehyd wie **140** oder **141** zugänglich sein, in dem eine Aldehydfunktion als Dimethylacetal geschützt ist. Die höheren Homologen **145** und **146** erhält man dann nach Reduktion des Esters zum Aldehyd und Wiederholung der Olefinierungssequenz oder durch Verwendung der längerkettigen Phosphono-Verbindungen 4-Triethylphosphonocrotonat (**142**) und 6-Triethylphosphonosorbat (**96**).



**Schema 38.** Darstellung von Ethyl-4,4-dimethoxybutenoat (**143**) und Homologen.

Es werden zunächst die Ethylester verwendet. Als Aldehyd bietet sich Dimethylglyoxalmonoacetal (**140**) an, das als 40-proz. Lösung in *tert*-Butylmethylether kommerziell erhältlich ist. Zunächst wird die Darstellung von 4,4-Dimethoxybutenoat **143** untersucht. Mit den am

häufigsten in der Literatur verwendeten Basen Natriumhydrid und *n*-Butyllithium verläuft die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von Dimethylglyoxalmonoacetal (**140**) und Triethylphosphonoacetat (**92**) nur in sehr mäßigen Ausbeuten. Die üblichen Lösungsmittel THF und Diethylether bringen in etwa die gleichen Ergebnisse. Die Verwendung von frisch absolutiertem THF bringt keine Verbesserung gegenüber dem käuflichen absoluten THF. Das Produkt muss durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden, wobei in geringem Maße bereits das Produkt der Acetalspaltung, der Oxoester **151** auftritt. Erheblich bessere Ausbeuten liefert die Verwendung von 6-molarer Kaliumcarbonatlösung. Diese Zweiphasenreaktion liefert das gewünschte 4,4-Dimethoxybutenoat **143** in sehr guter Ausbeute. Mit dieser Methode können auch größere Ansätze durchgeführt werden (0.4 mol), und statt über Säulenchromatographie wird das Produkt destillativ gereinigt. In der folgenden Tabelle sind die durchgeführten Reaktionen zusammengefasst:

Lösungsmittel	Base	Ausbeute
Et <sub>2</sub> O	NaH	25%
Et <sub>2</sub> O	BuLi	30%
THF	NaH	35%
- <sup>[a]</sup>	6M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	82%

<sup>[a]</sup> Zweiphasenreaktion ohne zusätzliches Lösungsmittel

**Tabelle 1.** Darstellung von **143** aus **140** und **92**.

Bei der Darstellung von Ethyl-6,6-dimethoxyhexadienoat (**144**) aus 4-Triethylphosphonocrotonat (**142**) und Dimethylglyoxalmonoacetal (**140**) erweist sich die Wahl der Base ebenfalls als schwierig. Neben Natriumhydrid und Butyllithium werden auch Lithiumdiisopropylamid (LDA), Lithiumtetramethylpiperidid (LTMP) und Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS) verwendet. Die Ausbeuten sind jedoch in allen Fällen nicht zufriedenstellend. Um Ausbeuteminderung durch evtl. vorhandene Verunreinigungen im gekauften Phosphonocrotonat **142** als Ursache auszuschließen, wird frisch destilliertes Edukt bzw. über Bromierung und anschließende Arbuzow-Reaktion selbst hergestelltes **142** verwendet, was jedoch ebenfalls keine Verbesserung bringt. Wie auch im Fall von 4,4-Dimethoxybutenoat **143** werden die Ausbeuten also auch hier durch die Verwendung von sperrigeren Basen nur wenig gesteigert. Die Reaktion mit 6-molarer Kaliumcarbonatlösung verläuft jedoch wie im

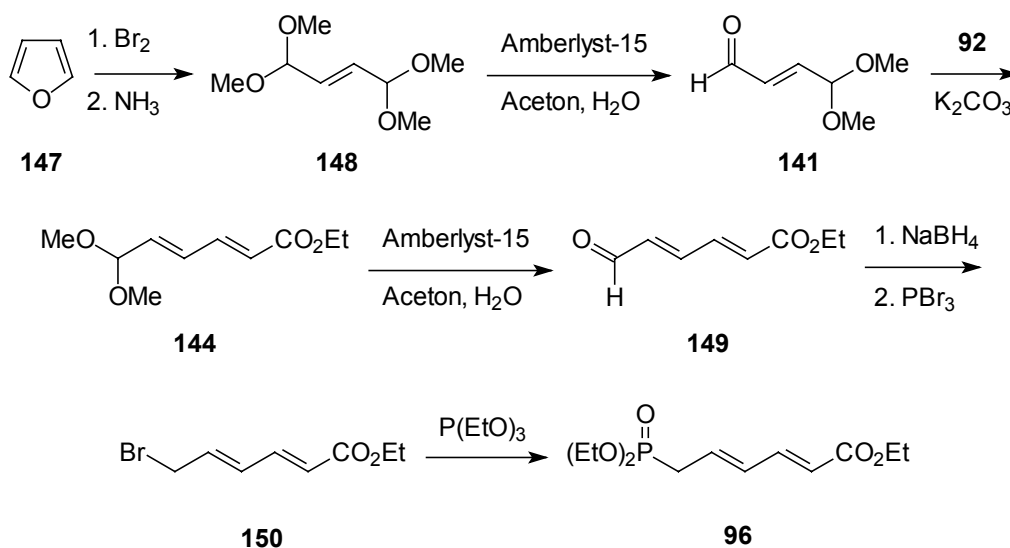
obigen Fall besser. Es werden ca. 65% Ausbeute erreicht. Die Sperrigkeit der Base hat also keinen Einfluss auf die Reaktion. Der Grund für die besseren Ausbeuten mit Kaliumcarbonat dürfte eher in den Besonderheiten der Zweiphasenreaktion zu suchen sein. In Tabelle 2 sind die durchgeführten Versuche zusammengestellt.

Lösungsmittel	Base	Ausbeute
Et <sub>2</sub> O	NaH	20%
Et <sub>2</sub> O	BuLi	15%
THF	NaH	28%
THF	BuLi	20%
THF	LTMP	37%
THF	LHMDS	35%
- [a]	6M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	65%

[a] Zweiphasenreaktion ohne zusätzliches Lösungsmittel

Tabelle 2. Darstellung von **144** aus **140** und **142**.

Um die höheren Homologen von **144** herzustellen, ist auch die Synthese von Ethyl-6-triethylphosphonosorbat (**96**) vorgesehen (Schema 39). Diese Verbindung kann entgegen GREEN *et al.*<sup>[153]</sup> nicht über die Bromierung von Sorbinsäure dargestellt werden.<sup>[19]</sup> Von KONING *et al.*<sup>[154]</sup> wurde aber eine alternative Synthese entwickelt, die von Furan (**147**) ausgeht.



Schema 39. Synthese von 6-Triethylphosphonosorbat **96**.<sup>[19]</sup>

Intermediate dieser Synthese sind 6,6-Dimethoxyhexadienoat **144** und 6-Oxohehexadienoat **149**. Für diese Verbindungen ergibt sich somit eine zweite Darstellungsmöglichkeit. Die Kopplung von 4,4-Dimethoxybutenal (**141**), das über die „Furanspaltung“ und anschließende einseitige Acetalspaltung in guten Ausbeuten um 75% erhalten wird, und Triethylphosphono-acetat (**92**) verläuft mit 6-molarer Kaliumcarbonatlösung ebenfalls in Ausbeuten um 60%. Bei der geplanten Synthese von markierten Physarorubinsäuren würde die Verwendung von [1-<sup>13</sup>C]- oder [2-<sup>13</sup>C]-Triethylphosphonoacetat (**92a** bzw. **92b**) an dieser Stelle den Einbau einer <sup>13</sup>C-Markierung ermöglichen.

Für die Synthese von 8,8-Dimethoxyoctatrienoat **145** ergeben sich ebenfalls zwei Synthesemöglichkeiten. Die Kopplung von 4,4-Dimethoxybutenal (**141**) mit 4-Triethylphosphonocrotonat **142**, sowie von Dimethylglyoxalmonoacetal (**140**) mit 6-Triethylphosphonosorbat **96**. Zunächst wird die erste der beiden Darstellungsmöglichkeiten untersucht, da diese Komponenten bereits zur Verfügung stehen.

Diese Reaktion kann jedoch trotz vieler Versuche nicht erfolgreich durchgeführt werden. Mit den meisten, schon bei den vorherigen Reaktion verwendeten Basen führt die Reaktion nur zum nicht umgesetzten Edukt und einem geringen Anteil von nicht identifizierbaren Produktgemischen. Variation der Reaktionszeiten, der Temperatur oder der stöchiometrischen Verhältnisse bringt keinen Erfolg. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Lösungsmittel	Base	Ausbeute
Et <sub>2</sub> O	NaH	-
Et <sub>2</sub> O	BuLi	-
THF	NaH	-
THF	BuLi	-
THF	LDA	-
THF	KOtBu	-
THF	LTMP	Spuren
THF	LHMDS	Spuren
- <sup>[a]</sup>	6M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	65%

<sup>[a]</sup> Zweiphasenreaktion ohne zusätzliches Lösungsmittel

**Tabelle 3.** Versuche zur Darstellung von **145** aus **141** und **142**.



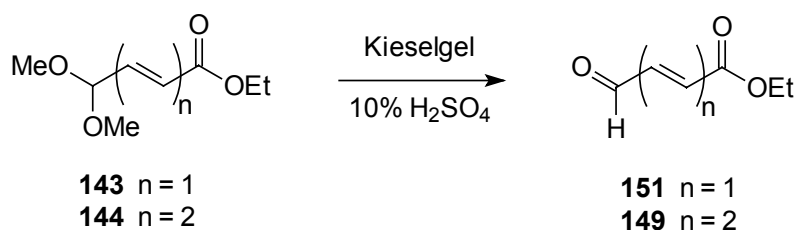
Bei Verwendung von 6 M Kaliumcarbonatlösung können im NMR-Spektrum des Rohprodukts Spuren einer Polyenverbindung identifiziert werden, die möglicherweise dem gewünschten 8,8-Dimethoxyoctatrienoat (**145**) entspricht. Allerdings kann das Produkt auch bei wiederholten Versuchen nicht in sinnvollen Ausbeuten isoliert werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse werden für die Synthese der längerkettigen Polyenaldehyde alternative Methoden untersucht (siehe 8.1.3). Die weiteren Stufen der Synthese von 6-Triethylphosphonosorbat (**96**) werden nicht durchgeführt, da die Aussicht auf Erfolg bei Kupplungen von **96** mit den Aldehyden **140** und **141** gering erscheint. Für die Synthese von Polyenoyl-Tetramsäuren nach den Synthesewegen A und B werden nur 4,4-Dimethoxybutenoat (**143**) und 6,6-Dimethylhexadienoat (**144**) verwendet.

### 8.1.2 Acetalspaltung

Die ungewollte partielle Hydrolyse von Acetalen wurde als Nachteil der Säulenchromatographie an Kieselgel beschrieben.<sup>[155]</sup> CONIA *et al.* nutzen die Hydrolyse auf feuchtem Kieselgel als bequeme Methode zur Darstellung von Carbonylverbindungen aus den entsprechenden Acetalen.<sup>[156]</sup> In den meisten Fällen wird Kieselgel mit 10-proz. Schwefelsäure oder Oxalsäure angefeuchtet, in manchen Fällen reicht auch mit Wasser angefeuchtetes Kieselgel aus.

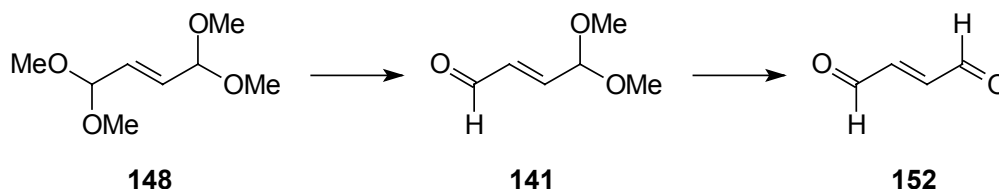
Nach dieser Methode lassen sich die Carbonylverbindungen 4-Oxobutenolat (**151**) und 6-Oxohexadienoat (**149**) in sehr guten Ausbeuten aus den zuvor beschriebenen Dimethylacetalen **143** und **144** herstellen.



**Schema 40.** Acetalspaltung der Dimethylacetale **143** und **144**.

Bei der Darstellung von 4,4-Dimethoxybutenal (**141**) aus 1,1,4,4-Tetramethoxybuten (**148**) ist eine genaue Kontrolle des Reaktionsverlaufs nötig, da nur eine der beiden Acetalgruppen gespalten werden soll. Hier erweist sich die Verwendung des sauren Katalysators

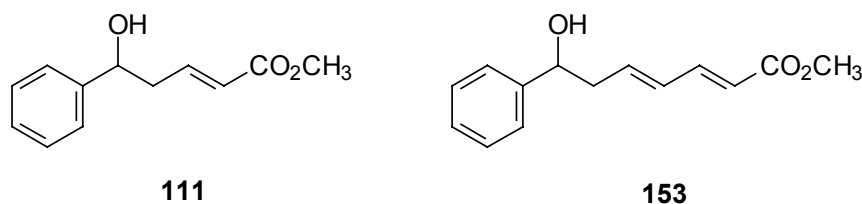
Amberlyst-14 als günstiger. Versuche in kleinem Maßstab, bei denen der Reaktionsverlauf anhand von minutenweise entnommenen Proben NMR-spektroskopisch analysiert wird, ergeben, dass bei einer Reaktionszeit von fünf Minuten der größtmögliche Anteil des Monoaldehyds **141** erhalten wird.



**Schema 41.** Acetalspaltung von (*E*)-1,1,4,4-Tetramethoxybuten (**148**).

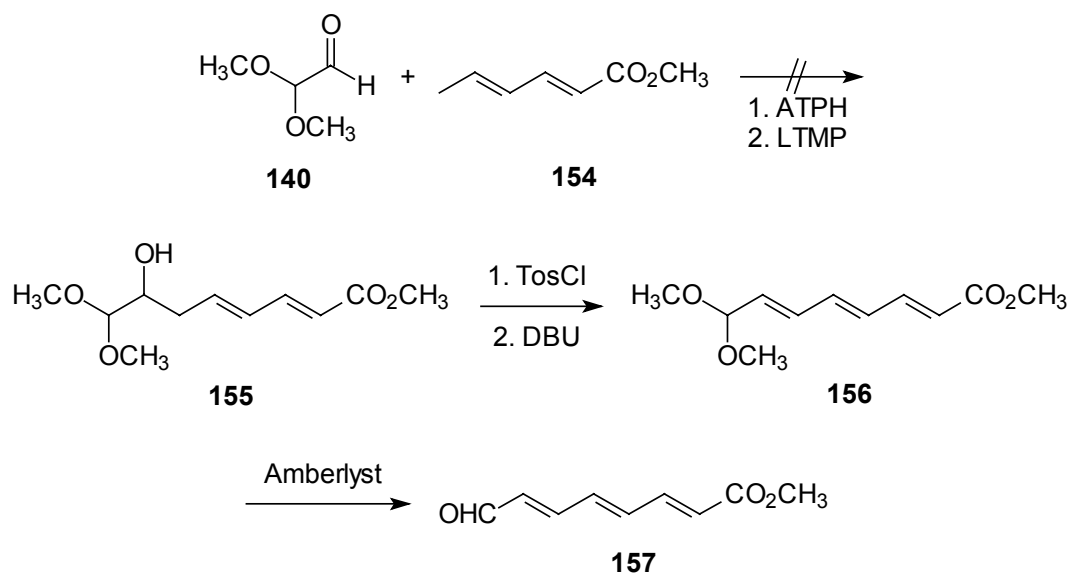
### 8.1.3 ATPH-vermittelte Aldol-Kreuzkupplung

Alternativ zur Darstellung von Polyenaldehyden über Wittig-Reaktionen wird versucht, die bereits vorgestellte ATPH-katalysierte Aldol-Kreuzkupplung mit Glyoxaldimethylmonoacetal (**140**) als Aldehydkomponente zu nutzen. Zunächst wird die Reaktion anhand des Literaturbeispiels mit Benzaldehyd nachvollzogen. Sowohl mit Crotonsäureethylester als auch mit Sorbinsäureethylester **154** werden die entsprechenden Aldolprodukte **111** und **153** erhalten (vgl. allg. Teil).



**Schema 42.** Aldolprodukte der ATPH-Kreuzkupplung.

Über das Aldolprodukt der Kreuzkupplung von **140** und Sorbinsäureethylester (**154**) könnte nach Eliminierung der OH-Gruppe und Acetalspaltung der Trienaldehyd **157** zugänglich sein. Mit Glyoxaldimethylmonoacetal **140** lässt sich die Reaktion jedoch nicht erfolgreich durchführen. Es wird keinerlei Aldolprodukt erhalten.



**Schema 43.** Geplante Synthese von Polyenaldehyd **157** über Aldol-Kreuzkupplung.

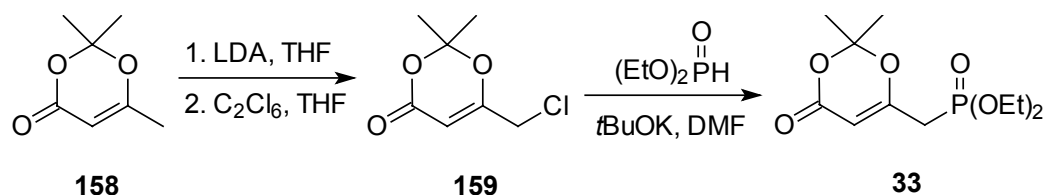
In der Literatur werden nur Umsetzungen von Aldehyden mit reinen Alkyl- oder Arylresten beschrieben. Vermutlich lässt sich Glyoxal dimethyl monoacetal **140** nicht in der Weise komplexieren, wie es für die beschriebene Reaktion nötig wäre. Über die genaue Art der Komplexierung des Aldehyds mit ATPH werden in der Literatur keine Angaben gemacht. Störend könnte sich die Acetalgruppe in **140** auswirken. Außerdem wird **140** als Lösung in *tert*-Butylmethylether eingesetzt. Eventuell wird dabei das ATPH-Reagenz durch Komplexierung mit dem Lösungsmittel „inaktiv“, da auch die Verwendung eines größeren Überschusses von ATPH keinen Erfolg bringt.

## 8.2 Darstellung von Trienoyl-Tetramsäuren

### 8.2.1 Trienoyl-Tetramsäuren über $\beta$ -Ketoamide

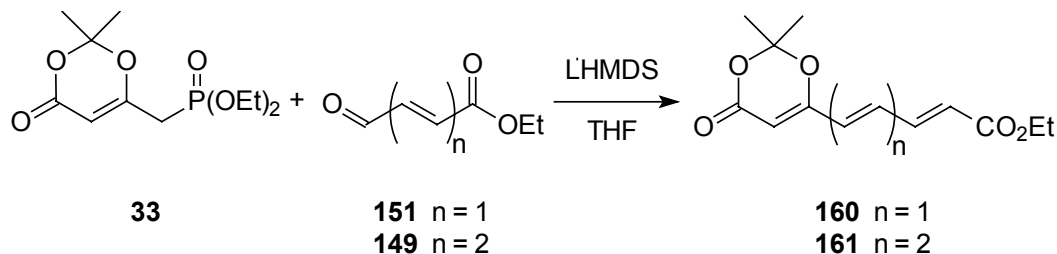
#### 8.2.1.1 Modifizierung des Diketen-Aceton-Addukts

Bei der von JONES und TANKARD<sup>[70]</sup> vorgestellten Synthese von Polyenoyl-Tetramsäuren (vgl. Kap 2.3.2.) wird 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on („Diketen-Aceton-Addukt“) **158** über das Chlorid **159** in das 6-Diethylphosphonomethylderivat **33** überführt, das in Horner-Wittig-Reaktionen eingesetzt werden kann. Dazu wird das bei Behandlung mit LDA erhaltene Enolat von **158** durch Umsetzung mit  $C_2Cl_6$  in das Chlorid **159** überführt. Im zweiten Schritt führt die Reaktion von **159** mit dem Kaliumsalz von Diethylphosphit zum Phosphonat **33**.



**Schema 44.** Darstellung von 6-Diethylphosphono-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on (**33**).

Die Umsetzung von **33** mit den zuvor beschriebenen Aldehyden **151** und **149** gelingt am besten mit Natriumhydrid in Diethylether oder mit LHMDS in THF, wobei Ausbeuten von 65-70% erreicht werden. Beide Produkte fallen jeweils nach Säulenchromatographie als gelbe Feststoffe an.

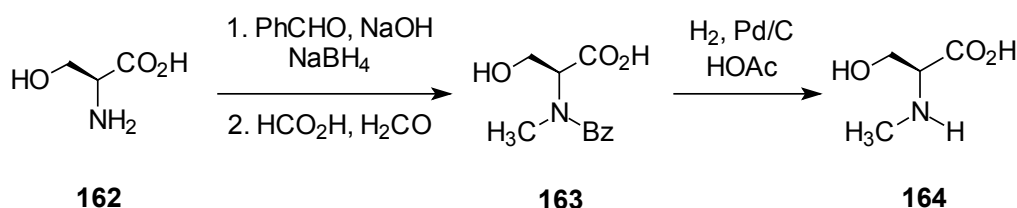


**Schema 45.** HWE-Reaktion von **33** mit Polyenaldehyden.

Das modifizierte Diketen-Aceton-Addukt kann zur Acetoacetylierung von Aminosäuren eingesetzt werden und sollte so einen Zugang zu Polyenoyl-Tetramsäuren eröffnen, bei dem der Tetramsäure-Heterocyclus erst nach Aufbau des Polyensystems gebildet wird.

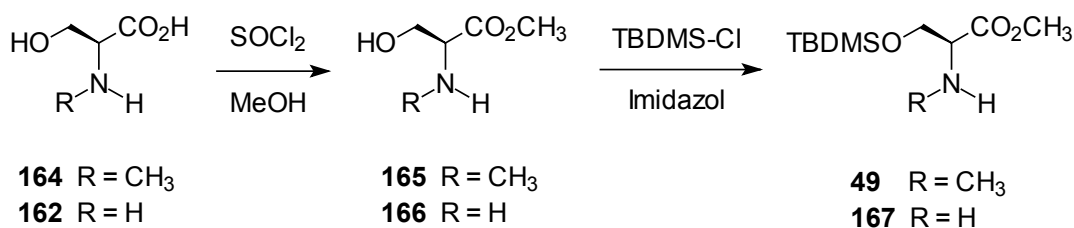
### 8.2.1.2 Darstellung von Aminosäurekomponenten

Die funktionellen Gruppen der Aminosäure Serin **162** bieten Möglichkeiten für eine Vielzahl von Nebenreaktionen, die bei Aminosäuren mit unpolaren Gruppen nicht auftreten. Daher muss neben Amino- und Esterfunktion auch die Alkoholfunktion geschützt werden. Das *N*-Methylderivat **164** kann aus der freien Aminosäure über *N*-Benzylierung, *N*-Methylierung und anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe hergestellt werden,<sup>[157]</sup> ist jedoch auch käuflich erhältlich (Fa. Bachem). Laut Literatur erfolgt bei dieser Methode keine Racemisierung, im Gegensatz zu anderen Methoden mit Dimethylsulfat oder Methyljodid.



Schema 46. *N*-Methylierung von L-Serin (**162**)

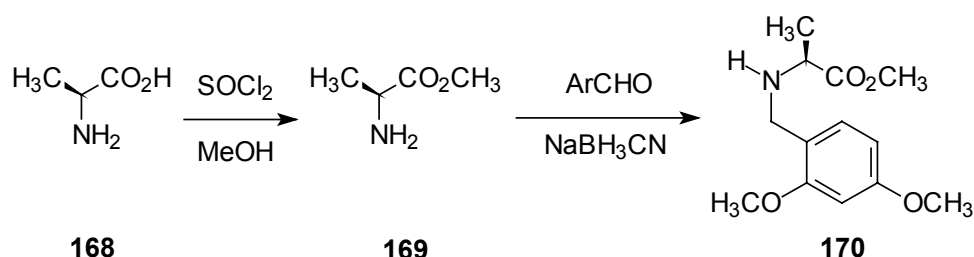
Die Veresterung zum *N*-Methyl-L-serinmethylester (**165**) gelingt nach Literaturvorschrift<sup>[158]</sup> mit Thionylchlorid in Methanol bei  $-10^{\circ}\text{C}$  in Ausbeuten um 90%. Die Hydroxylfunktion muss geschützt werden, da das modifizierte Diketen-Aceton-Addukt **160** bzw. **161** auch  $\beta$ -Ketoester bilden kann.



Schema 47. Darstellung des Serinderivats **49**.

Als Schutzgruppe wird die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBDMS) gewählt, die durch Umsetzung mit TBDMS-Chlorid in Methylenchlorid unter Zusatz von Imidazol in sehr guten Ausbeuten um 95% eingeführt werden kann.<sup>[159]</sup> Ausgehend von L-Serin ist mit diesen Reaktionen auch das entsprechende Serinderivat **167** ohne *N*-Methylgruppe zugänglich.

Da es wünschenswert erscheint, auch einen Zugang zu Physarorubinsäuren ohne *N*-Methylgruppe zu erhalten, wird nach einer Stickstoffschutzgruppe gesucht, die nach der Cyclisierung zur Tetransäure wieder abgespalten werden kann. Bei den im allgemeinen Teil vorgestellten Tetransäuresynthesen wurde jedoch gezeigt, dass die ungeschützte Aminofunktion die Cyclisierung und andere Reaktionen an der Seitenkette erheblich erschwert. Bei den Tirandamycin-Synthesen wird daher die 2,4-Dimethoxybenzyl-Schutzgruppe verwendet, die durch Behandlung mit TFA am Ende der Synthese wieder abgespalten werden kann.<sup>[53,54,65,160-162]</sup> Der Schutz der Aminofunktion mit dem 2,4-Dimethoxybenzyl-Rest lässt sich allgemein durch reduktive Benzylierung mit 2,4-Dimethoxybenzaldehyd und Natriumcyanoborhydrid in methanolischer HCl erreichen.<sup>[105]</sup>

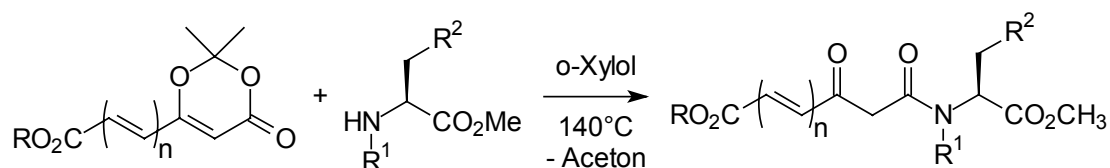


**Schema 48.** Reduktive Benzylierung von L-Alanin (**168**).

Mit L-Alanin-methylester **169** ist die Literaturvorschrift in guten Ausbeuten von 53% nachvollziehbar (Lit.: 47%). Allerdings versagt diese Methode bei L-Serin-methylester, sowohl mit freier OH-Gruppe als auch mit TBDMS-geschützter Alkoholfunktion. In keinem Fall kann ein 2,4-dimethoxybenzylisiertes Produkt isoliert werden, obwohl die reduktive Benzylierung von L-Serin mit Benzaldehyd zum *N*-Benzylderivat nach Standardvorschrift gelingt.

### 8.2.1.3 Darstellung von $\beta$ -Ketoamiden

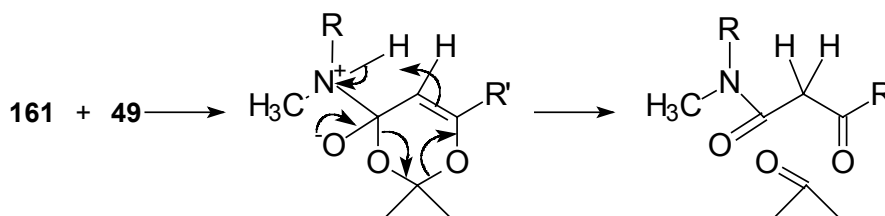
Die Umsetzung von Aminosäurederivaten und Diketen-Aceton-Addukt zu  $\beta$ -Ketoamiden erfolgt durch Thermolyse in *o*-Xylol bei 140°C. Das Reaktionsgefäß muss dabei bereits vor Zugabe der Reaktionspartner auf die erforderliche Temperatur gebracht werden. Die  $\beta$ -Ketofunktion entsteht nach nucleophilem Angriff des Stickstoffs an der 4-Carbonylfunktion und unter Abspaltung von Aceton. In Schema 50 ist der Mechanismus der  $\beta$ -Ketoamid-Bildung dargestellt.



Schema 49. Darstellung von  $\beta$ -Ketoamiden (R = Et).

Diketen-Aceton-Addukt		Aminosäure			$\beta$ -Ketoamid	
	n		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		Ausbeute
<b>161</b>	3	<b>49</b>	H	OTBDMS	<b>171</b>	45%
<b>160</b>	2	<b>49</b>	H	OTBDMS	<b>172</b>	54%
<b>161</b>	3	<b>170</b>	DMB	H	<b>173</b>	85%

Tabelle 4. Darstellung von  $\beta$ -Ketoamiden (R = Et).



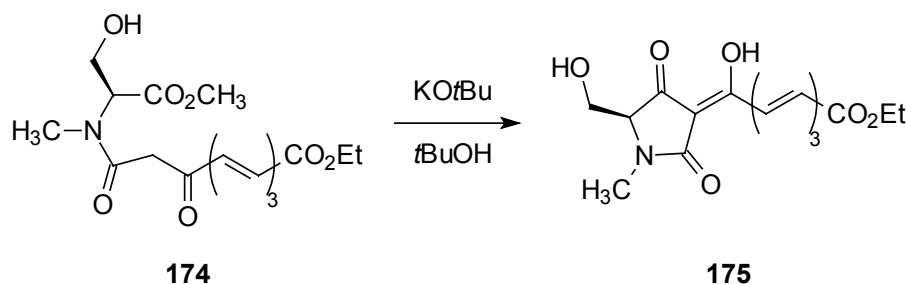
Schema 50. Mechanismus der Reaktion zu  $\beta$ -Ketoamiden.

Die Reaktion von Serinderivat **49** bzw. Alaninderivat **170** mit Trien **161** zu den entsprechenden  $\beta$ -Ketoamiden **171** und **173** gelingt allerdings nur in mäßigen Ausbeuten um 45%. Eine Verbesserung wird durch Zugabe von katalytischen Mengen PPTS erreicht.<sup>[70]</sup> Das

Dien **160** kann ebenfalls zum entsprechenden  $\beta$ -Ketoamid **172** umgesetzt werden. Die Abspaltung der TBDMS-Gruppe in **171** und **172** erfolgt mit 40-proz. HF in Acetonitril<sup>[163]</sup> und mit Ausbeuten um 80%.

#### 8.2.1.4 Cyclisierungsversuche

Die Cyclisierung des entschützten  $\beta$ -Ketoamids **174** erweist sich als problematisch. Mit den in der Literaturvorschrift<sup>[66]</sup> verwendeten Basen Natriummethanolat oder Natriumhydrid gelingt die Cyclisierung nicht. Wie bei der Darstellung einer 3-Acetyl-substituierten Tetramsäure als Vergleichsverbindung zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Physarorubinsäuren **2** und **3**<sup>[25]</sup> ist die Reaktion mit Kalium-*tert*-butoxid im Lösungsmittel *tert*-Butanol zwar erfolgreich, liefert aber nur Ausbeuten von 23%.



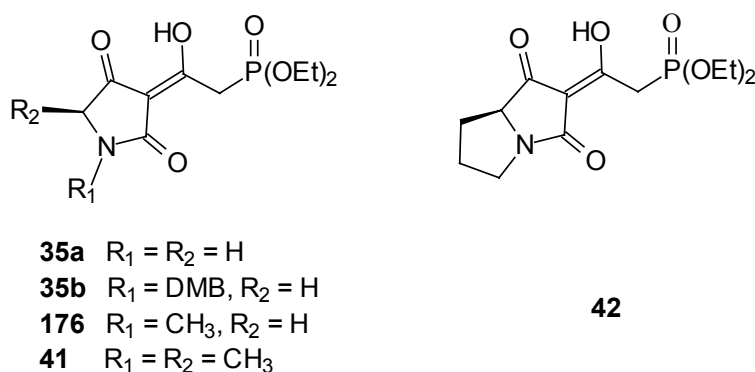
**Schema 51.** Cyclisierung des  $\beta$ -Ketoamids **174** zur Tetramsäure **175**.



## 8.2.2 Trienoyl-Tetramsäuren über Phosphono-Tetramsäuren

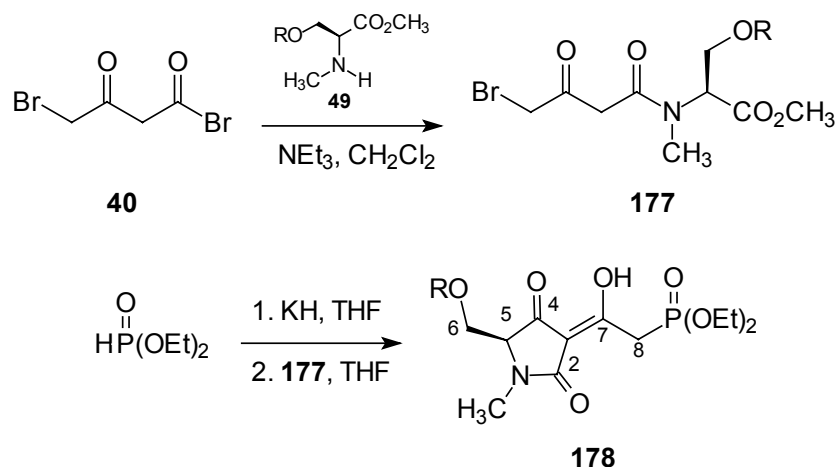
### 8.2.2.1 Synthese von Phosphono-Tetramsäuren

Eine Alternative zur in schlechten Ausbeuten verlaufenden Synthese über die  $\beta$ -Ketoamide wäre die Verwendung von Phosphono-Tetramsäuren wie **41** und **42** (siehe Kap. 2.3.1). Dazu ist die Synthese der entsprechenden, von L-Serin abgeleiteten Phosphono-Tetramsäure **178** notwendig. In der Literatur wurden bisher nur die aus Glycinderivaten, *N*-Methylalanin und Prolin hergestellten Phosphono-Tetramsäuren **35a**, **35b**, **176**, **41** und **42** erwähnt.<sup>[54,66-68]</sup> Es muss geprüft werden, inwieweit diese Reaktionen auch mit dem Serinderivat **49** durchgeführt werden können.



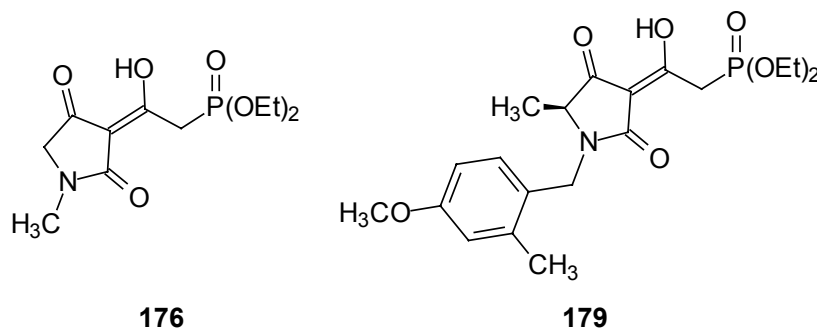
**Schema 52.** Literaturbekannte Phosphono-Tetramsäuren.

ROSEN *et al.*<sup>[68]</sup> setzen *N*-geschützte Aminosäurederivate unter Zusatz von Triethylamin mit dem in situ aus Brom und Diketen hergestellten  $\omega$ -Bromacetylacetylbromid (**40**) um. Das erhaltene 4-Brom- $\beta$ -ketoamid wird säulenchromatographisch gereinigt. Mit dem Serinderivat **49** erhält man das entsprechende Zwischenprodukt **177** als oranges Öl. Bei der Umsetzung mit Kaliumdiethylphosphit in THF über 16 Stunden erfolgt dann die Substitution des Broms durch die Phosphonatgruppe und die Cyclisierung zur Tetramsäure **178** in einem Schritt. Die Reaktionslösung ist dabei bei der Zugabe von **177** zunächst hellgelb und verfärbt sich dann während der Reaktion nach orange.



**Schema 53.** Synthese der Phosphono-Tetramsäure **178** (R = TBDMS).

Die beschriebene Aufarbeitung, nämlich Verteilung der Reaktionslösung zwischen Diethylether und gesättigter Bicarbonatlösung und anschließende Extraktion mit Methylenchlorid bei stufenweise niedrigeren pH-Werten, führt jedoch nur bei den Reaktionen mit *N*-Methyl-glycinethylester und *N*-2,4-Dimethoxybenzyl-L-alaninmethylester **170** zu den gewünschten Produkten. Die Phosphono-Tetramsäuren **176** und **179** werden als oranges Öl erhalten.



**Schema 54.** Weitere synthetisierte Phosphono-Tetramsäuren.

Bei der Umsetzung von **49** kann dagegen mit dieser Aufarbeitung kein Produkt isoliert werden. Dagegen erhält man das gewünschte Produkt **178**, wenn die Reaktionslösung direkt nach der Reaktion eingeeengt, der zähflüssige Rückstand zwischen Diethylether und gesättigter Bicarbonatlösung verteilt wird und die wässrige Phase nochmals mit Diethylether extrahiert und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen wird. Dabei fällt **178** bereits beim Einengen der organischen Phase als weisser Feststoff aus. Die Ergebnisse der Elementaranalyse und der Massenspektroskopie sprechen dafür, dass es sich um das Di-

natriumsalz von **178** handelt. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung zeigt außerdem interessante, teilweise überlagerte Signale, die für das Auftreten eines zweiten Tautomeren (entsprechend **7a** oder **7b** in Schema 2) sprechen. Im Bereich zwischen 4.5 und 3.5 ppm liegen die Signale der Phosphonat-Gruppe, sowie ein doppelter Signalsatz für 5-H, 6-H<sub>a</sub> und 6-H<sub>b</sub>, sowie 8-H, die sich mit HSQC-Korrelationen zuordnen lassen (Nummerierung siehe Schema 53). Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigen C-2, C-3, C-5, C-6, C-7, sowie C-8 jeweils doppelte Signale. Die Aufspaltung der beiden diastereotopen Protonen der Methylengruppen an C-6 und C-8 ist anhand des HSQC-Spektrums zu erkennen.

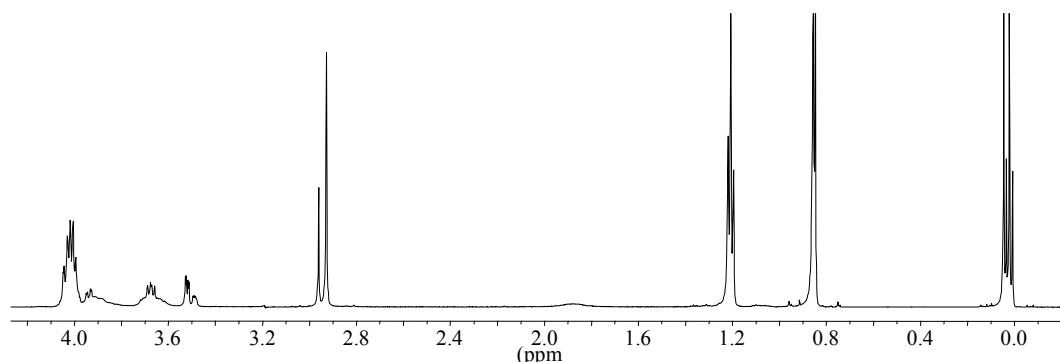


Abbildung 6.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **178** (600.23 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

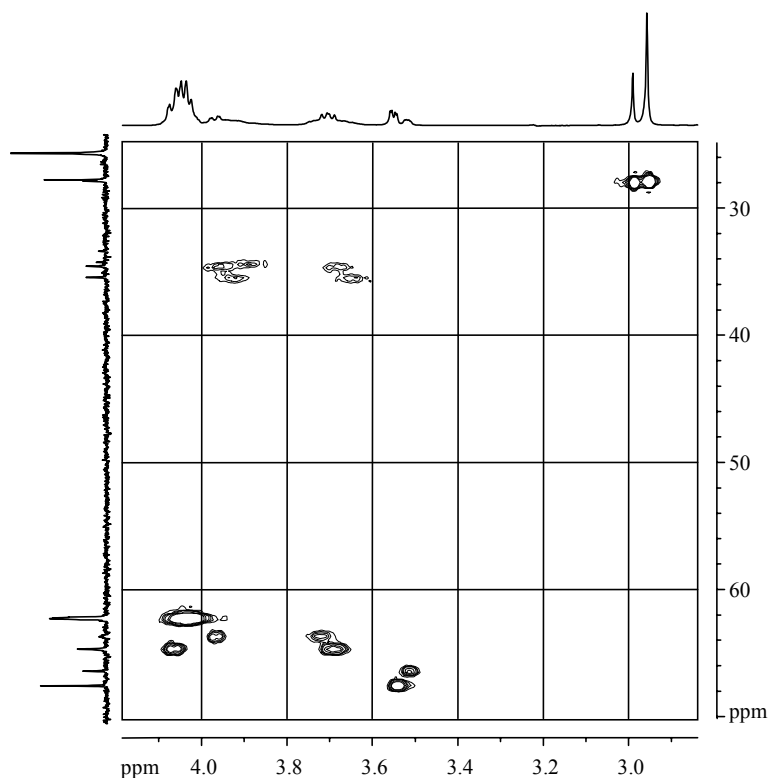


Abbildung 7. HSQC-Spektrum von Phosphono-Tetramsäure **178** (600.23 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Für C-5 sind ebenfalls die Signale beider Tautomerer erkennbar. Anhand des  $^1\text{H}$ -Signals der N-Methylgruppe, die ebenfalls aufgespalten ist, lässt sich ableiten, dass das Verhältnis der beiden Tautomerer etwa 3:1 beträgt. Alle drei Phosphono-Tetramsäuren zeigen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum die für Tetramsäuren typischen Signale im Carbonylbereich (C-2, C-4, C-7) sowie um 102.0 ppm (C-3). Das Signal der zur Phosphonatgruppe benachbarten Methylengruppe zeigt jeweils eine Kohlenstoff-Phosphor-Kopplung von ca. 130 Hz.

	178 <sup>[a]</sup>	179	176
C	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)
NCH <sub>3</sub>	27.9	38.2 <sup>[b]</sup>	28.5
C-2	183.4	177.8	176.7
C-3	102.4	102.2	102.9
C-4	193.0	195.1	190.7
C-7	173.8	172.1	172.9 <sup>[c]</sup>
C-8	35.1	32.2	32.1 <sup>[d]</sup>

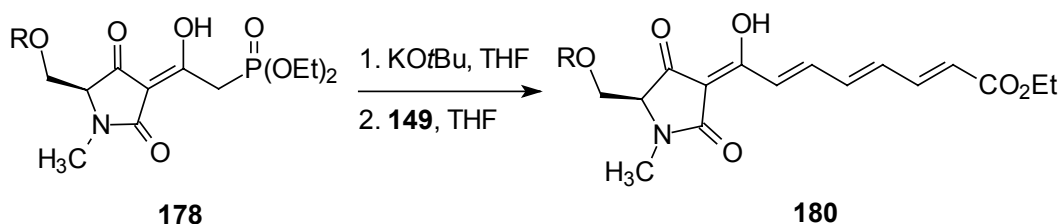
<sup>[a]</sup>Signale des überwiegenden Tautomerer. <sup>[b]</sup> Methylengruppe des *N*-Benzylsubstituenten, <sup>[c]</sup>C-6, <sup>[d]</sup>C-7

**Tabelle 5.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von Tetramsäure-Phosphonaten.

Die Darstellung einer entsprechenden Phosphono-Tetramsäure ohne *N*-Methylgruppe aus dem entsprechenden Serinderivat **167** gelingt nicht, was dem allgemeinen Befund in der Literatur<sup>[53,54,65,68]</sup> entspricht, dass Cyclisierungen ohne Schutz der Aminofunktion nicht oder nur schlecht möglich sind (vgl. Kap. 2.3.1).

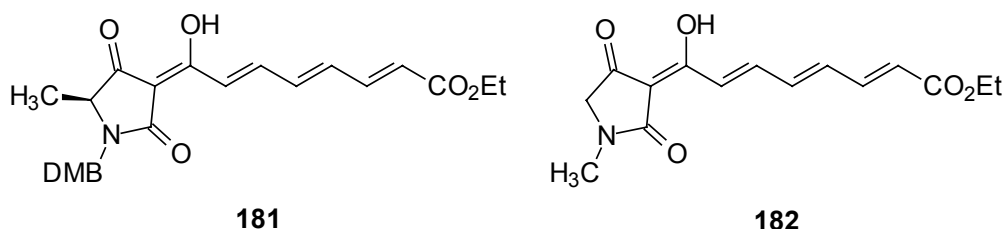
### 8.2.2.2 HWE-Reaktionen von Phosphono-Tetramsäuren

Mit den Phosphono-Tetramsäuren **178**, **179** und **176** stehen nun interessante Verbindungen zur Verfügung, die in Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen mit Aldehyden umgesetzt werden können. Die Umsetzungen mit 6-Oxoheptadienoat **149** in THF und mit KO<sup>t</sup>Bu als Base liefern die Trienoyl-Tetramsäuren **180**, **181** und **182** in Ausbeuten um 60%



**Schema 55.** Synthese von Trienoyl-Tetramsäuren (R = TBDMS).

Dabei fallen **181** und **182** nach der Aufarbeitung und Waschen in Methanol schon ohne Chromatographie sauber an. Dagegen muss **180** durch präparative HPLC gereinigt werden. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe gelingt dann bei Behandlung mit 40-proz. HF oder mit PPTS. Die Versuche zur Verseifung der Estergruppe werden in Kap.8.3.3 beschrieben.

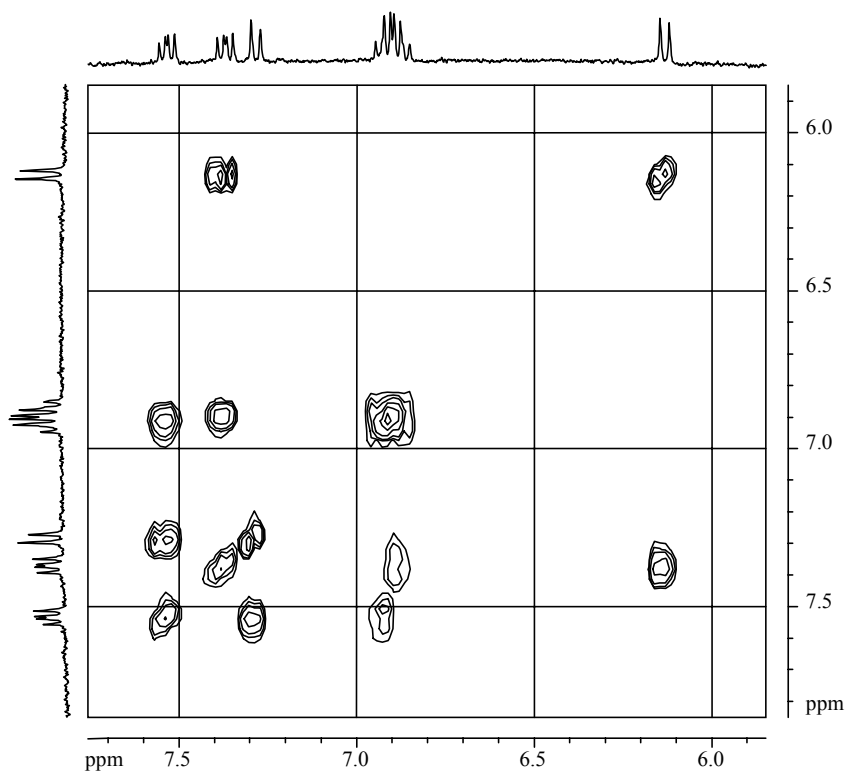


**Schema 56.** Trienoyl-Tetramsäuren **181** und **182** (DMB = 2,4-Dimethoxybenzyl).

Der Vergleich der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten der drei beschriebenen Trienoyl-Tetramsäuren **180**, **181** und **182** ergibt eine gute Übereinstimmung für das Polyensystem und die quartären C-Atome der Tetramsäureeinheit. In Tabelle 6 sind die Signale aufgeführt, die direkt miteinander verglichen werden können. Alle drei Produkte zeigen im olefinischen Bereich des <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY-Spektrums jeweils ein sehr ähnliches Muster für die sechs olefinischen Protonen, das am Beispiel der von Glycin abgeleiteten Trienoyl-Tetramsäure **182** dargestellt ist (Abbildung 8).

Atom		180		181		182	
H	C	$\delta_H$ (ppm)	$\delta_C$ (ppm)	$\delta_H$ (ppm)	$\delta_C$ (ppm)	$\delta_H$ (ppm)	$\delta_C$ (ppm)
NCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	3.08	27.4	-	-	2.99	28.5
	C-2		174.1		172.5		173.3
	C-3		102.4		100.9		101.6
	C-4		193.4		195.4		191.2
	C-7		171.7		172.0		171.7
8-H	C-8	7.30	125.2	7.30	125.0	7.23	124.7
9-H	C-9	7.52	142.3	7.46	141.6	7.41	142.1
10-H	C-10	6.80	138.3	6.75	137.8	6.72	137.7
11-H	C-11	6.72	138.8	6.69	138.2	6.65	138.5
12-H	C-12	7.38	143.2	7.34	142.7	7.41	142.6
13-H	C-13	6.08	125.6	6.05	125.1	6.00	125.3
	C-14		167.0		166.4		166.3

**Tabelle 6.**  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von **180**, **181** und **182** (600.23 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

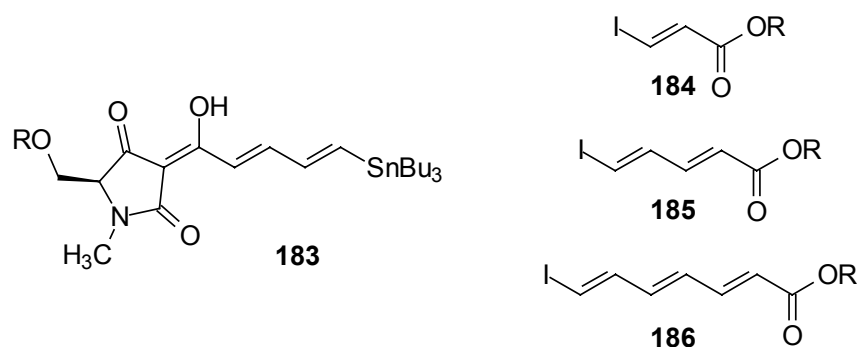


**Abbildung 8.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von **182** (600.23 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

### 8.3 Synthese der Physarorubinsäuren A und B

Da sich die zunächst geplante Synthese der längerkettigen Polyenaldehyde nicht verwirklichen lässt und auch der Syntheseweg über  $\beta$ -Ketoamide problematisch ist, wird eine andere Strategie zur Synthese des Tetraen- bzw. Pentaensystems der Physarorubinsäuren A (**2**) bzw. B (**3**) entwickelt, die auf der Verwendung der bereits vorgestellten Phosphono-Tetramsäure **178** beruht.

DE LERA *et al.*<sup>[106]</sup> beschreiben die Synthese des Tetraensystems von Retinsäure **91** und ähnlicher Verbindungen über eine Stille-Kupplung (siehe Kap. 3.2.). Analog lässt sich eine Strategie zur Synthese der Physarorubinsäuren **2** und **3** und einem kürzeren Homologen aufbauen, die bereits als Retrosyntheseweg C vorgestellt wurde (siehe Schema 37). Kupplungspartner sind die Iodide **184**, **185** bzw. **186** sowie die Tetramsäure **183**.

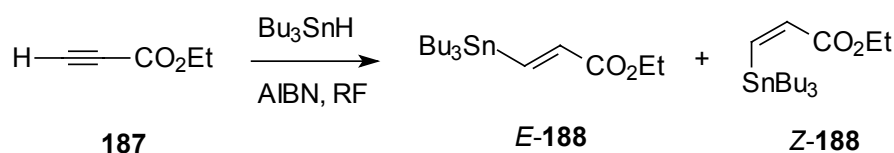


Schema 57. Kupplungspartner für Stille-Reaktionen.

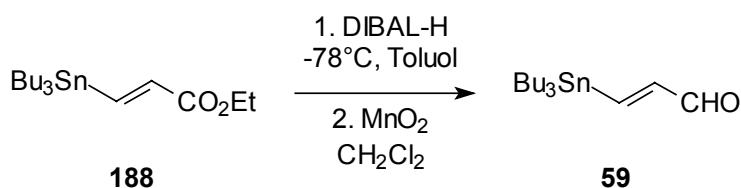
Die Stannyl-Tetramsäure **183** sowie die Bausteine **185** und **186** sollten über Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen mit Tri-*n*-butylstannylpropenal (**59**) zugänglich sein, da sich die Stannylfunktion leicht gegen Iod austauschen lässt. Dieser Syntheseweg ist damit konvergent und besonders effizient, da der Aldehyd **59** für die Synthese beider Kupplungspartner eingesetzt werden kann.

### 8.3.1 Darstellung der Stannyl- und Iodverbindungen

Die Reaktion von Ethylpropiolat (**187**) mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und katalytischen Mengen AIBN liefert die Hydrostannylierungsprodukte (*E*)- und (*Z*)-3-Stannylpropenoat **188**. Die Stereoisomeren können säulenchromatographisch getrennt werden und aufgrund der Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum unterschieden werden. Eine Bildung des regioisomeren 2-Stannylpropenoats wird nicht beobachtet. Die anschließende Reduktion mit DIBAL-H liefert den entsprechenden Allylalkohol, aus dem durch Oxidation mit Braunstein in ca. 75% Ausbeute über beide Stufen der Stannylaldehyd **59** erhalten wird. Auf beiden Stufen ist keine säulenchromatographische Reinigung erforderlich.

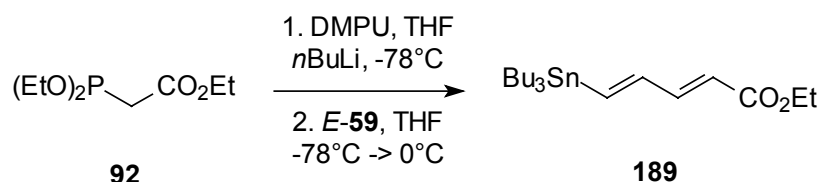


Schema 58. Hydrostannylierung von Ethylpropiolat **187**.



Schema 59. Synthese des Stannylaldehyds **59**.

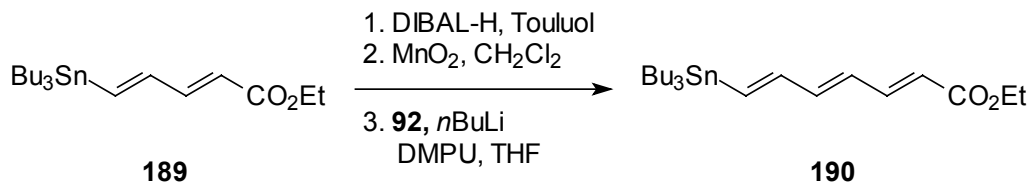
Die Stereochemie der Doppelbindung bleibt bei der Reduktions-/Oxidationssequenz erhalten, so dass beide Isomeren von **59** erhalten werden können. Die Umsetzung von *E*-**59** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat **92** liefert das homologe 5-Stannyl-2,4-pentadienoat **189** ausschließlich in *E*-Konfiguration. Nach Säulenchromatographie wird das Olefinierungsprodukt in 60-70% Ausbeute erhalten.



Schema 60. Synthese von 5-Stannyl-2,4-pentadienoat **189**.

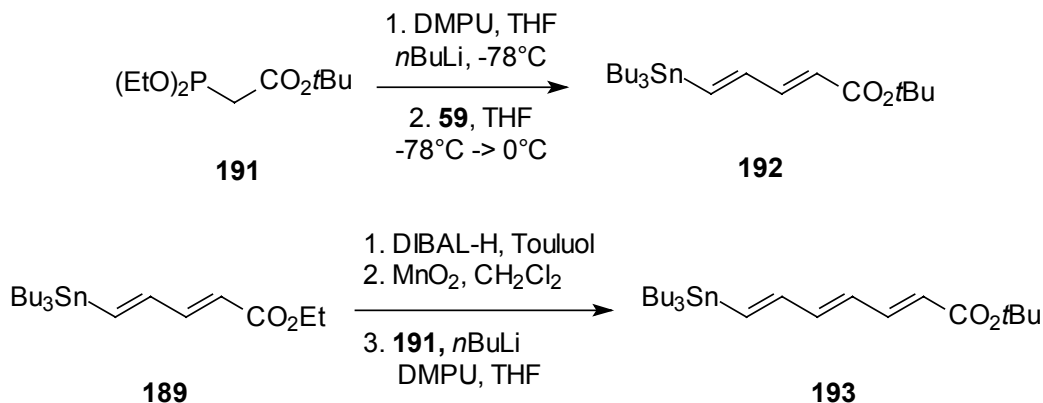


Mit den gleichen Reaktionen lässt sich **189** um eine weitere C<sub>2</sub>-Einheit homologisieren. Umsetzung von **189** mit DIBAL-H und anschließende Oxidation des Allylkohols liefert 5-Stannyl-2,4-pentadienal, aus dem mit Phosphonat **92** das Trien **190** erhalten wird.



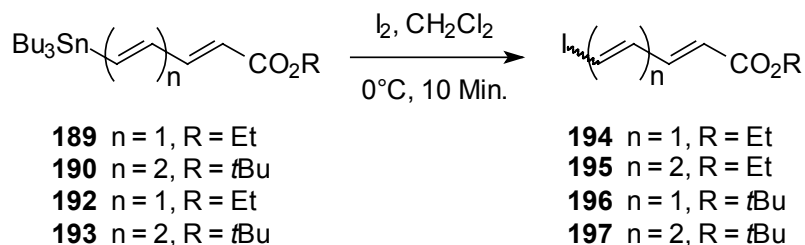
**Schema 61.** Synthese von 7-Stannyl-2,4,6-Heptatrienoat **190**.

Alternativ kann diese Synthese auch mit *tert*-Butyl-diethylphosphonoacetat **191** durchgeführt werden. Damit werden die entsprechenden *tert*-Butylester **192** und **193** zugänglich.



**Schema 62.** Darstellung der *tert*-Butylester **192** und **193**.

Durch Behandlung mit Iod in Dichlormethan können die oben beschriebenen Stannyl-Verbindungen in die entsprechenden Iodide überführt werden.



**Schema 63.** Iod-Zinn-Austausch.

Dabei erweist es sich allerdings als schwierig, die Konfiguration der terminalen Doppelbindung zu erhalten. Sobald ein geringer Überschuss von Iod zugegeben wird, erhält man ein Gemisch von *E*- und *Z*-Isomer. Wenn ein genaues 1:1-Verhältnis von Stannylverbindung und Iod eingehalten wird, hat das Rohprodukt noch die ursprüngliche Konfiguration der Doppelbindung, was im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum erkennbar ist. Bei der erforderlichen säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel lässt sich die Isomerisierung dann aber nicht vermeiden, und man erhält die Iodide **194**, **195**, **196** und **197** jeweils als Isomerengemisch (*E/Z* ca. 1:1), das bei erneuter Säulenchromatographie nicht trennbar ist. Mit analytischer HPLC können die Isomeren zwar getrennt werden, jedoch liegen die zwei Peaks so dicht zusammen, dass mit der zur Verfügung stehenden Anlage keine präparative Trennung möglich ist. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale jeweils beider Isomeren können mit COSY- und HSQC-Spektren vollständig zugeordnet werden. Als Beispiel ist in Abbildung 9 das COSY-Spektrum des Gemischs von *E*- und *Z*-**197** gezeigt.

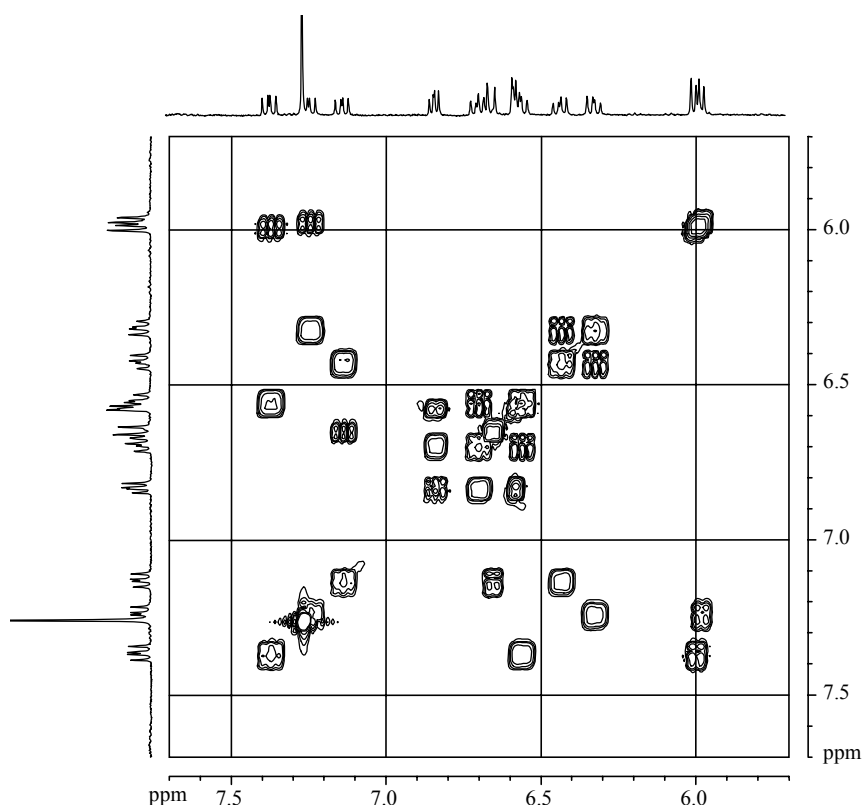
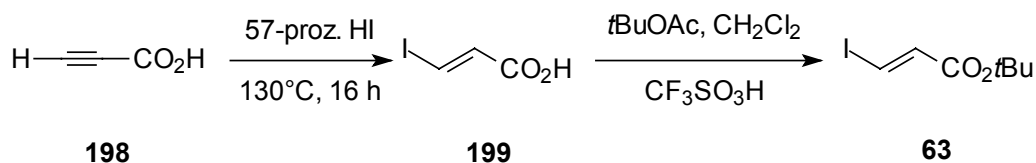


Abbildung 9. COSY-Spektrum von *E*- und *Z*-**197** (600.23 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

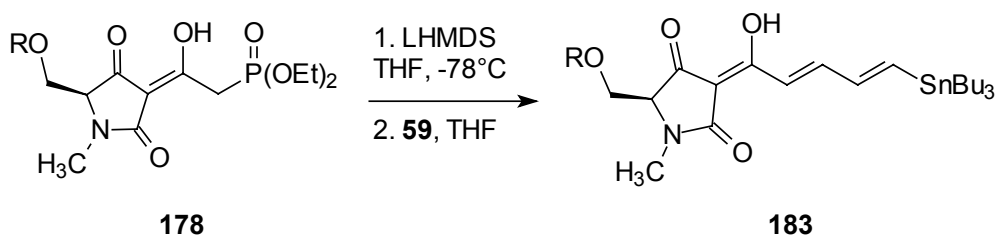
Das kürzere Homologe von **2** und **3**, die Physarorubinsäure C (**210**), sollte über eine Stille-Kupplung mit dem Iodid **63** zugänglich sein. Denkbar wäre eine Darstellung über Iod-Zinn-Austausch aus dem zuvor beschriebenen Stannylpropenoat **188**. Allerdings ist **63** auch einfacher erhältlich, und zwar direkt durch Hydroiodierung von Propiolsäure mit 57-proz. Iodwasserstoff. Zu dieser Reaktion finden sich in der Literatur verschiedene, teilweise widersprüchliche Angaben. UGUEN *et al.*<sup>[164]</sup> erhalten bei der Behandlung von **198** mit 57-proz. Iodwasserstoff bei 80-85°C zunächst ausschließlich *Z*-**199**. Erneute Umsetzung dieses Produkts mit HI bei 85-90°C und über 24 Stunden führt dann zum isomeren *E*-**199**. Nach DUCHENE *et al.*<sup>[165]</sup> können in Abhängigkeit von der Reaktionszeit und der Temperatur selektiv *Z*- bzw. *E*-**199** erhalten werden. Der Versuch der Darstellung von *E*-**199** nach der ersten Vorschrift führt zunächst wie beschrieben zum *Z*-Isomer, beim zweiten Reaktionsschritt wird allerdings zu 95% 2,3-Diiodpropansäure isoliert, das Produkt der Hydroiodierung von 3-Iodpropensäure **199**. Dagegen liefert die Umsetzung von **198** nach der zweiten Vorschrift, mit 57-proz. Iodwasserstoff unter Rückflusssochen bei 130°C und bei einer Reaktionszeit von 16 Stunden, ausschließlich die gewünschte *E*-3-Iodpropensäure.



Schema 64. Darstellung von Iodid **63**.

Die Veresterung von **199** in *tert*-Butylacetat unter Zusatz von katalyt. Mengen Trifluormethansulfonsäure führt in 80% Ausbeute zum gewünschten Iodid **63**.<sup>[74]</sup>

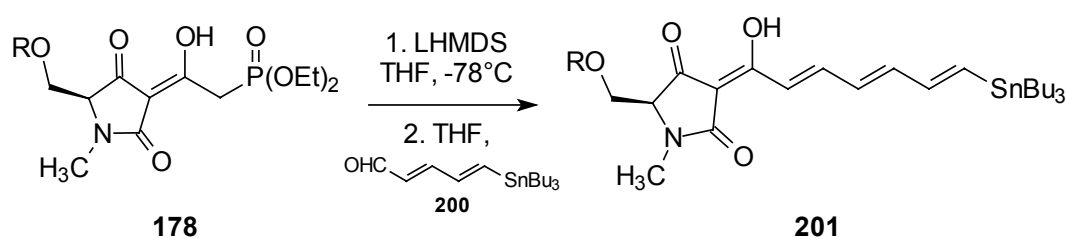
Als Kupplungspartner für die beschriebenen Iodide **194-197** wird die Tetramsäure **183** durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion der Phosphono-Tetramsäure **178** mit dem bereits erwähnten Stannylpropenal **59** hergestellt.



Schema 65. Synthese der Stannyldienoyl-Tetramsäure **183** (R = TBDMS).

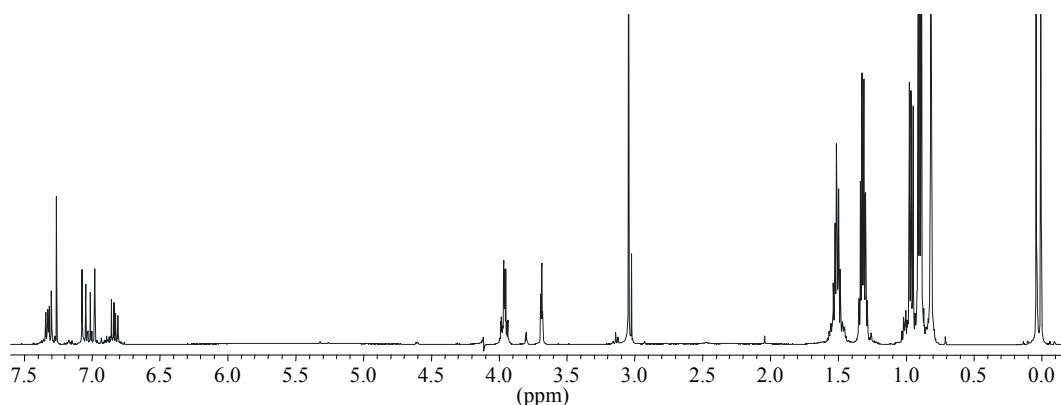
Als Methode der Wahl erweist sich für diese Reaktion die Behandlung von **178** in THF mit Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS, 1M in THF) bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , anschließende Zugabe des Aldehyds **59** und langsames Erwärmen auf Raumtemperatur.

Die Stannyldienoyl-Tetransäure **183** wird dann in guten Ausbeuten um 60-70% erhalten. Die entsprechende Reaktion mit 5-Stannyl-2,4-pentadienal (**200**) - einer Zwischenstufe der Synthese der Triene **190** und **193** - liefert die Stannyltrienoyl-Tetransäure **201** in Ausbeuten um 70%.



**Schema 66.** Synthese der Stannyltrienoyl-Tetransäure **201** (R = TBDMS).

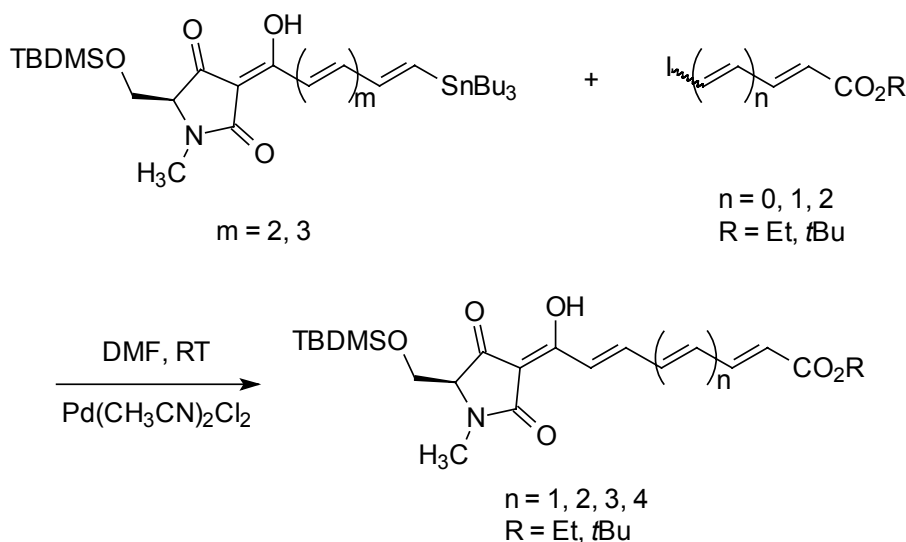
Die bisher beschriebenen Tetransäurederivate ließen sich aufgrund der hohen Polarität des Tetransäurerings nicht auf Kieselgel reinigen. In **183** und **201** dagegen, wird dieser Effekt durch die sehr unpolare Stannylgruppe ausgeglichen, so dass sich diese Verbindungen bequem über Kieselgel reinigen lassen. In Abbildung 10 ist das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **183** gezeigt.



**Abbildung 10.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **183** (600.23 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

### 8.3.2 Stille-Kupplungen

Die Stille-Kupplung ist eine der zahlreichen Palladium-katalysierten C-C-Verknüpfungs-Reaktionen, die in den vergangenen Jahrzehnten große Bedeutung in der organischen Synthese gewonnen haben (vgl. allg. Teil). Die Kupplung des Dienyl- bzw. Trienyljodids **185** bzw. **186** mit der beschriebenen Stannyl-Tetramsäure **183** sollte den Aufbau des Polyengerüsts der Physarorubinsäuren B (**3**) bzw. A (**2**) ermöglichen. Es werden verschiedene Palladium-Spezies als Katalysator eingesetzt. Zunächst wird die von FARINA<sup>[117]</sup> beschriebene Methode mit Triphenylarsin und Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> verwendet, die gegenüber den Triphenylphosphin-katalysatoren verbesserte Ausbeuten bei mildereren Temperaturen erbringen soll und auch bei der Retinoid-Synthese von DE LERA *et al.*<sup>[106]</sup> angewendet wird. Hiermit können jedoch nur Spuren des Kupplungsprodukts nachgewiesen werden. Der „klassische“ Katalysator Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erzielt ebenfalls keinen Erfolg. Dagegen verläuft die Kupplung mit Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zuverlässig und in guten Ausbeuten (ca. 60%), sowohl mit Trien- als auch Dienkomponenten. Der Erfolg der Kupplungsreaktion kann mit analytischer HPLC (DAD-Detektor) kontrolliert werden, da die Tetraen- und Pentaen-Kupplungsprodukte bereits ein mit den Physarorubinsäuren praktisch identisches UV-Spektrum aufweisen, mit den Maxima bei 414 nm bzw. 443 nm.



Schema 67. Stille-Kupplungen.

Bei Verwendung der entsprechenden Iodide und Stannane liefert die Stille-Kupplung auch die Trien- bzw. Hexaensysteme **206** und **207**.

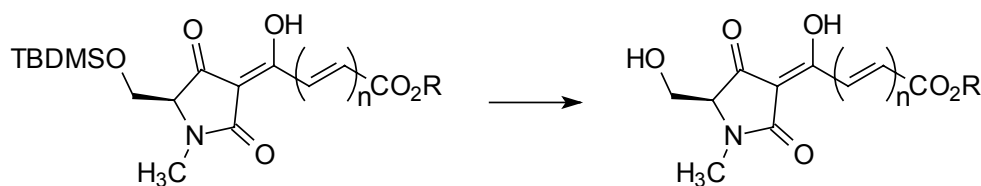
Stannan		Iodid			Produkt
	n		n	R	
<b>183</b>	2	<b>194</b>	2	Et	<b>202</b>
<b>183</b>	2	<b>195</b>	2	<i>t</i> Bu	<b>203</b>
<b>183</b>	2	<b>196</b>	3	Et	<b>204</b>
<b>183</b>	2	<b>197</b>	3	<i>t</i> Bu	<b>205</b>
<b>183</b>	2	<b>63</b>	1	<i>t</i> Bu	<b>206</b>
<b>201</b>	3	<b>63</b>	1	<i>t</i> Bu	<b>203</b>
<b>201</b>	3	<b>197</b>	3	<i>t</i> Bu	<b>207</b>

**Tabelle 7.** Produkte der Stille-Kupplungen.

Die Stille-Reaktion verläuft normalerweise mit Retention der Olefin-Geometrie.<sup>[118]</sup> Obwohl die Iodide als *E*-/*Z*-Gemische eingesetzt werden, werden aber nur all-*E*-Polyenoyl-Tetramsäuren erhalten. Dies ist an den  $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten der über die Doppelbindungen koppelnden Protonen erkennbar, die alle im Bereich 14-16 Hz liegen, während für *Z*-Doppelbindungen 8-12 Hz zu erwarten wären. Die chemischen Verschiebungen der olefinischen Protonen stimmen auch sehr gut mit den Daten der Naturstoffe **2** und **3** überein (siehe Kap. 8.5.3). Wie am Beispiel des Trienyl-iodids **197** gezeigt, würde aber eine einzelne *Z*-Doppelbindung deutliche Änderungen in der chemischen Verschiebungen der Protonen des Polyensystems bewirken.

### 8.3.3 Abspaltung der Schutzgruppen

Die Silyl-Schutzgruppe kann mit unterschiedlichen Methoden entfernt werden. Sowohl die Behandlung mit 40-proz. HF in Acetonitril<sup>[163]</sup> als auch die Reaktion mit PPTS (Pyridinium-*para*-toluolsulfonat) in Methanol<sup>[166]</sup> liefert die freie OH-Gruppe am Tetramsäurering. Eine Abspaltung des Ethylesters kann bei der Behandlung mit PPTS nicht festgestellt werden. Bei der HPLC-Reinigung (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gemische, 0.1% TFA) der Reaktionsprodukte der Stille-Kupplungen wird neben der geschützten Physarorubinsäure eine zweite Verbindung erhalten, die bei gleichem Gradienten ca. 6 Minuten früher eluiert wird und die ein identisches UV-Spektrum aufweist. Dabei handelt es sich um das Produkt mit der freien OH-Gruppe an der Tetramsäure. Vermutlich bewirkt der Zusatz von TFA zum Eluenten bereits teilweise eine Abspaltung der Silylschutzgruppe. Ohne TFA-Zusatz verschlechtert sich die chromatographische Trennung dramatisch.



**Schema 68.** Abspaltung der Schutzgruppen.

Stille-Produkt			Reagenz	Produkt		
	n	R			R	Ausbeute <sup>[a]</sup>
<b>202</b>	4	Et	PPTS	<b>208</b>	Et	60%
<b>204</b>	5	Et	PPTS	<b>209</b>	Et	78%
<b>203</b>	4	<i>t</i> Bu	TFA	<b>3</b>	OH	46%
<b>205</b>	5	<i>t</i> Bu	TFA	<b>2</b>	OH	69%
<b>206</b>	3	<i>t</i> Bu	TFA	<b>210</b>	OH	68%
<b>207</b>	6	<i>t</i> Bu	TFA	<b>211</b>	OH	

<sup>[a]</sup> über 2 Stufen.

**Tabelle 8.** Produkte nach Abspaltung der Schutzgruppen.

Für die Verseifung des Ethylesters war zunächst eine enzymatische Esterspaltung geplant. Enzyme werden in der organischen Synthese zunehmend für verschiedene Transformationen eingesetzt.<sup>[167]</sup> Z. B. kann die Hydrolyse mit Schweineleberesterase (PLE) in einem Gemisch aus 2 ml Aceton und 20 ml Phosphat-Puffer (pH 6.88) als eine milde Methode zur Verseifung von Estern eingesetzt werden.<sup>[168]</sup> Die Verseifung des Ethylesters der Physarorubinsäure-Derivate **202** und **204** mit PLE gelingt jedoch nicht. Der Reaktionserfolg kann einfach mit analytischer HPLC überprüft werden, da die freien Physarorubinsäuren bei gleichen Gradienten ca. 6-7 Minuten früher eluiert werden als die entsprechenden Ethylester. Auch bei Verlängerung der Reaktionszeit von zunächst 30 Minuten auf bis zu 3 Tage kann per HPLC kein Verseifungsprodukt nachgewiesen werden.

Zum erfolgreichen Abschluss der Synthese führt dagegen die Verwendung der *tert*-Butylester **196**, **197** und **63** bei den Stille-Kupplungsreaktionen. LEY *et al.*<sup>[74]</sup> spalten bei der bereits vorgestellten Synthese von Physarorubinsäure A (**2**) (vgl. Kap. 2.3.3) im letzten Schritt gleichzeitig Silylschutzgruppe und *tert*-Butylester durch Behandlung mit TFA/Wasser 9:1 (v/v) ab. Aus den geschützten Stille-Produkten **203** und **205-207** werden unter diesen Bedingungen ebenfalls die entsprechenden entschützten Produkte erhalten. Es zeigt sich, dass das Rohprodukt der Stille-Reaktion direkt zur Entschützung eingesetzt werden kann, so dass insgesamt nur ein Reinigungsschritt mit präparativer HPLC nötig ist.

Die Synthese von Physarorubinsäure A (**2**) erfolgt über insgesamt 11 Reaktionsschritte, ausgehend von Stannylpropenal **59** und dem Serinderivat **49**. Die Gesamtausbeute über die längste lineare Sequenz von 7 Stufen beträgt 14.2%. Für die Synthese von Physarorubinsäure B (**3**) sind insgesamt 9 Schritte nötig, die Gesamtausbeute beträgt 19.5% über die längste lineare Sequenz von 6 Stufen. In Kap. 8.4 wird die Synthese der <sup>13</sup>C-markierten Physarorubinsäuren beschrieben. In Kap. 8.5 werden einige Aspekte der Analytik der synthetisierten Verbindungen betrachtet, sowie NMR- und HPLC-Daten von Syntheseprodukten und Naturstoffen verglichen.

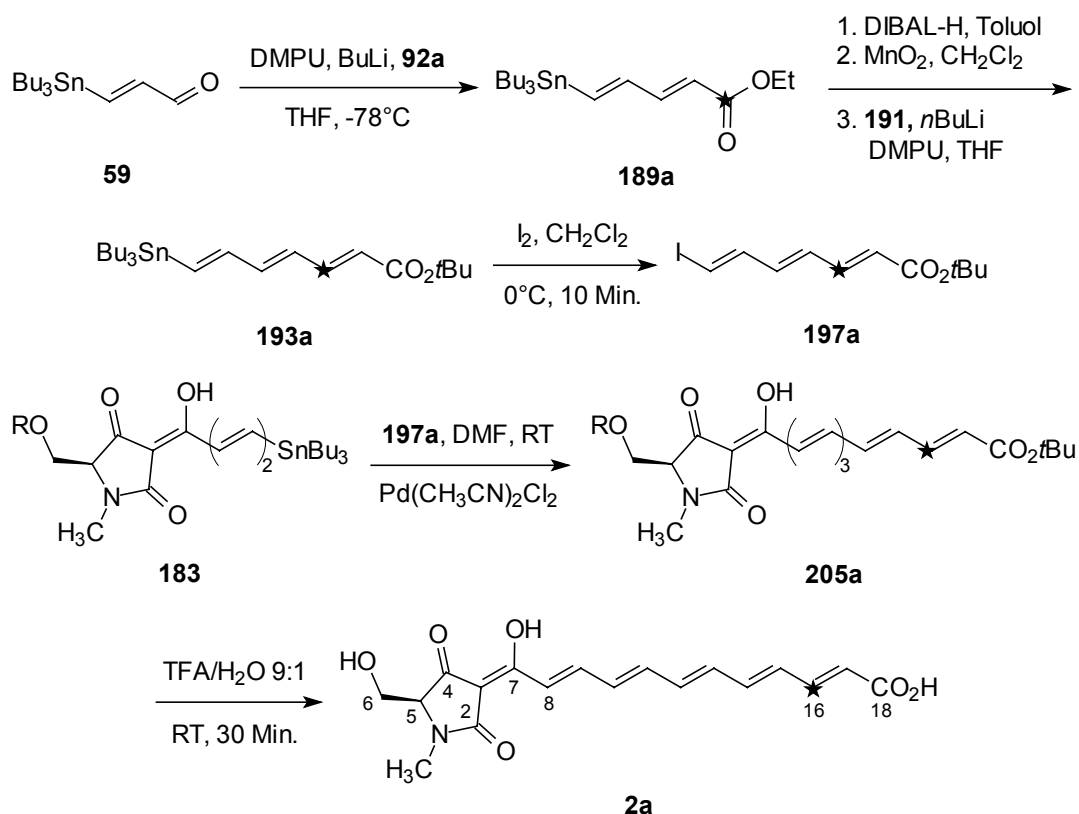


## 8.4 Synthese mit $^{13}\text{C}$ -markierten Vorstufen

Nachdem nun eine konvergente und effiziente Synthese der Physarorubinsäuren A (**2**) und B (**3**) zur Verfügung steht, kann die Synthese mit  $^{13}\text{C}$ -markiertem Triethylphosphonoacetat durchgeführt werden. Dabei werden für **2** und **3** unterschiedliche Positionen für den Einbau der  $^{13}\text{C}$ -Markierung gewählt. Die Position der Markierung wird in den folgenden Darstellungen mit einem Stern gekennzeichnet.

### 8.4.1 [16- $^{13}\text{C}$ ]-Physarorubinsäure A

Der bereits beschriebene Aldehyd **59** wird mit [1- $^{13}\text{C}$ ]-Triethylphosphonoacetat (**92a**) zum Dien **189a** umgesetzt, aus dem über die Reduktions-/Oxidationssequenz der Aldehyd **200a** erhalten wird.



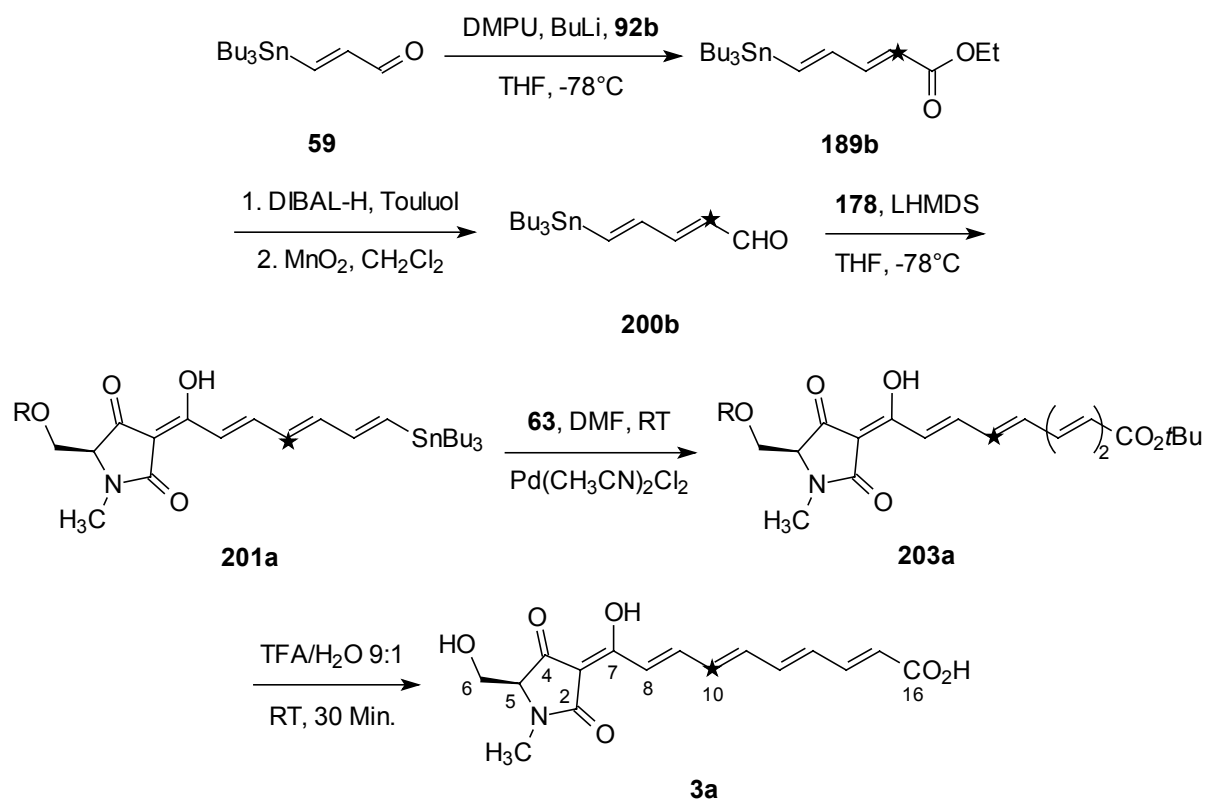
**Schema 69.** Synthese von  $^{13}\text{C}$ -markierter Physarorubinsäure A (**2a**) (R = TBDMS).

In einer Horner-Wittig-Emmons-Reaktion mit *tert*-Butyldiethylphosphonoacetat (**191**) wird **200a** zum Trien **193a** umgesetzt. Nach Iod-Zinn-Austausch liefert die Stille-Kupplung von

Iodid **197a** und der Stannyl-Tetrarnsäure **183** die Pentaenverbindung **205a**, aus der nach Entschützen und präparativer HPLC die gewünschte  $[16-^{13}\text{C}]$ -Physarorubinsäure A (**2a**) erhalten wird.

#### 8.4.2 $[10-^{13}\text{C}]$ -Physarorubinsäure B

Da *tert*-Butyldiethylphosphonoacetat (**191**) nicht mit  $^{13}\text{C}$ -Markierung zur Verfügung steht, kann für die Synthese von markierter Physarorubinsäure B (**3a**) nicht das entsprechend markierte Iodid verwendet werden. Über die bereits erwähnte Synthese der Trienoylstannyl-Tetrarnsäure **201** kann jedoch in der Stannankomponente der Stille-Reaktion eine  $^{13}\text{C}$ -Markierung eingebracht werden. So führt die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von Aldehyd **59** mit dem markierten Phosphonat **92b** zum Dien **189b**, aus dem über die Reduktions-/Oxidationssequenz der Aldehyd **200b** erhalten wird. Die Kupplung von **200b** mit **178** liefert die markierte Tetrarnsäure **201a**, die in der Stille-Kupplung mit Iodid **63** zum markierten Pentaen **205a** umgesetzt wird, welches nach Entschützen die markierte Physarorubinsäure B (**3a**) liefert.



**Schema 70.** Synthese von  $^{13}\text{C}$ -markierter Physarorubinsäure B (**3a**) (R = TBDMS).

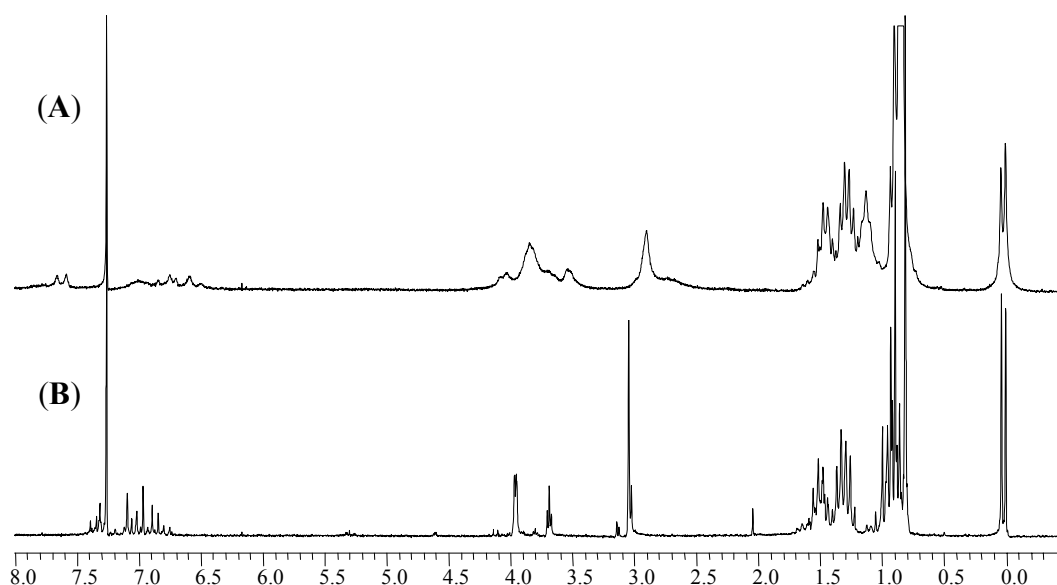
## 8.5 Analytik der Polyenoyl-Tetramsäuren

### 8.5.1 „Metall-Effekt“ und Feinreinigung

Typisch für die Polyenoyl-Tetramsäuren sind die stark verbreiterten Signale in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren, die auf die Komplexbildung mit Metallionen hindeuten. Je nach Grad des Metallgehaltes sind einige Signale lediglich breit, fallen zusammen oder sind so stark verbreitert, dass sie im Spektrum nicht mehr zu erkennen sind, was die NMR-Analytik dieser Verbindungen erheblich erschwert. Bereits bei der Isolierung und Strukturaufklärung der Plasmodienfarbstoffe wurde jedoch ein besonderes Verfahren entwickelt, mit dem die Metalle weitgehend aus den Proben entfernt werden können, so dass NMR-Spektren mit scharfen Signalen erhalten werden.<sup>[25]</sup> Dabei wird die Probe im ersten Schritt zwischen Citratpuffer (0.1 M, pH 3.00) und Essigsäureethylester verteilt. Anschließendes Ausschütteln der organischen Phase gegen wässrige EDTA-Lösung (0.05 M, pH 4.75) liefert weitgehend metallfreie Proben. Im Rahmen der synthetischen Arbeiten wurde dieses Verfahren zur Reinigung der Stannyl-Tetramsäure **183**, sowie der Ethylester-geschützten Tetramsäuren **204** und **206** angewendet. Wie bereits erwähnt, wird die Silylschutzgruppe in **204** und **206** bei der präparativen HPLC teilweise abgespalten. Das bei der HPLC erhaltene Produkt ist zunächst metallfrei, nach der vollständigen Entschützung treten wieder die typischen Signalverbreiterungen auf, so dass die beschriebene Metallreinigung erforderlich wird. Vermutlich reichen schon geringste, im Lösungsmittel vorhandene Metallspuren aus, um wieder die Signalverbreiterung zu verursachen. Die Feinreinigung ist ebenso bei **183** erforderlich, das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wird. In Abbildung 11 ist der „Metall-Effekt“ anhand von **183** gezeigt. Für die Physarorubinsäuren A-C, die nach dem letzten Syntheseschritt mit präparativer HPLC gereinigt werden, ist zunächst keine Metallreinigung erforderlich.

Die Physarorubinsäuren **2** und **3** zeichnen sich durch sehr schlechte Löslichkeit aus, was schon bei der Strukturaufklärung ein Problem darstellte.<sup>[25]</sup> Weder in Methanol noch in Chloroform oder anderen gebräuchlichen NMR-Lösungsmitteln lassen sich diese Substanzen gut lösen. Nur im 1:1-Gemisch von  $[\text{D}_4]$ Methanol und Deuteriochloroform oder in  $[\text{D}_6]$ DMSO können die Proben in ausreichender Konzentration gelöst werden. DMSO hat den Nachteil, dass es nur schwer am Rotationsverdampfer entfernt werden kann, am besten ist noch die Entfernung über HPLC oder an Sephadex. Allerdings ist die Qualität der Spektren in Bezug

auf den erwähnten „Metall-Effekt“ in DMSO noch besser als in Chloroform/Methanol. Daher wurden die Spektren der Syntheseprodukte meist in  $[D_6]DMSO$  gemessen.



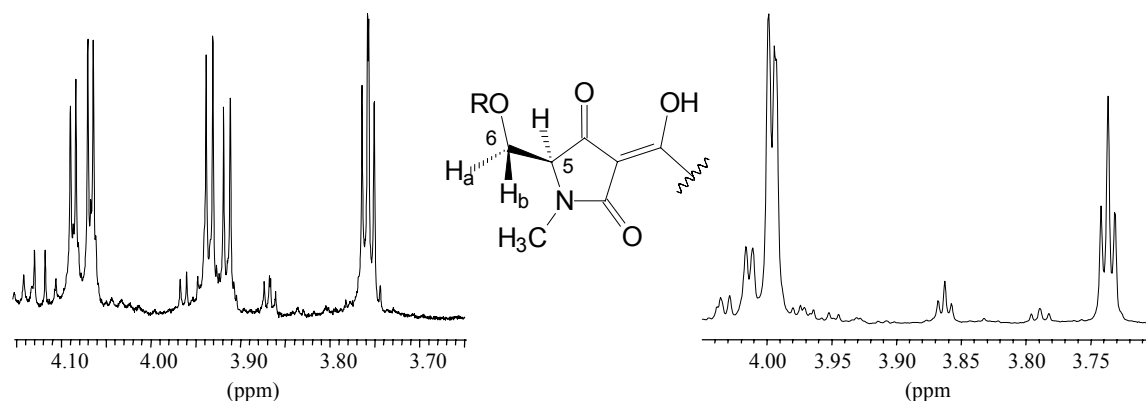
**Abbildung 11.** „Metall-Effekt“ am Beispiel der Stannyl-Tetramsäure **183**; (A) vor und (B) nach der Feinreinigung (200 MHz,  $CDCl_3$ ).

### 8.5.2 $^1H$ -NMR-Spektren der Tetramsäureeinheit

Die in den Physarorubinsäuren vorliegende 3-Acyl-Tetramsäureeinheit zeigt in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Substitution der Seitenkette sehr unterschiedliche Signale in den  $^1H$ -NMR-Spektren. Bereits erwähnt wurde die Phosphono-Tetramsäure **178**, die eine Zwischenstufe bei der Synthese von **2** und **3** darstellt. Hier liegt vermutlich ein Gemisch zweier Tautomere vor, und es sind zwei komplette Signalsätze für 5-H, 6- $H_a$  und 6- $H_b$  zu sehen, die mit COSY- und HSQC-Spektren aufgelöst werden können (siehe Kap. 8.2.2.1). Aufgrund der Überlagerung vieler Signale können hier keine  $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten bestimmt werden.

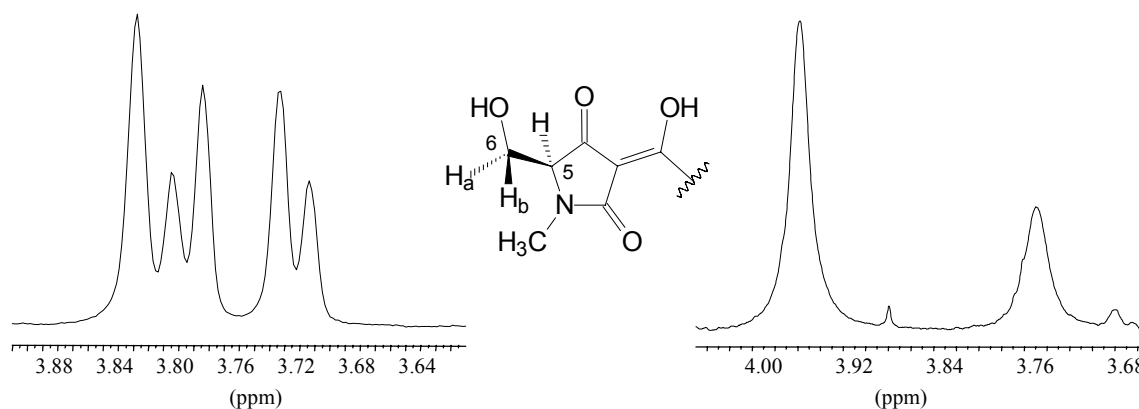
Bei den anderen Verbindungen hängt die Gestalt der Signale von 5-H, 6- $H_a$  und 6- $H_b$  von der Substitution der OH-Gruppe und vom Lösungsmittel ab. In Chloroform sind bei der TBDMS-geschützten Polyenoyl-Tetramsäure **180** 6- $H_a$  und 6- $H_b$  isochron und liegen aufgrund der Kopplung mit 5-H als Dublett vor ( $^3J_{HH} = 3.3$  Hz). Werden die Spektren bei erhöhter Temperatur aufgenommen, so spaltet sich das Signal von 6- $H_2$  auf. Bei 323 K (normale Messung 293 K) liegen 6- $H_a$  und 6- $H_b$  ca. 0.005 ppm auseinander. Das Signal von 5-H ist in

diesem Fall dementsprechend ein Triplett. Bei den beiden Polyenoyl-Tetransäuren **175** und **210** mit freier OH-Gruppe sind 6-H<sub>a</sub> und 6-H<sub>b</sub> dagegen nicht isochron, sondern liegen ca. 0.16 ppm auseinander. Beide Protonen zeigen ein Dublett von Dubletts mit der geminalen Kopplung von 11.7 Hz und der vicinalen Kopplung von 3.7 bzw. 4.5 Hz. Entsprechend liegt das Signal von 5-H als Doppeldublett vor. In Abbildung 12 werden die Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Tetransäuren **175** und **180** - jeweils aufgenommen in Chloroform - gezeigt.



**Abbildung 12.** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Tetransäuren **175** (links) und **180** (rechts) ( $\text{CDCl}_3$ , 600.23 MHz).

Werden die Spektren dagegen in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  aufgenommen, treten keine Unterschiede zwischen freier und geschützter OH-Gruppe auf. In allen Fällen sind 6-H<sub>a</sub> und 6-H<sub>b</sub> nicht isochron, liegen ca. 0.07 ppm auseinander und zeigen jeweils ein Dublett mit einer geminalen Kopplungskonstante von ca. 11.2 Hz. Die vicinale Kopplung ist in diesen Fällen nicht zu beobachten und das Signal von 5-H liegt als Singulett vor.

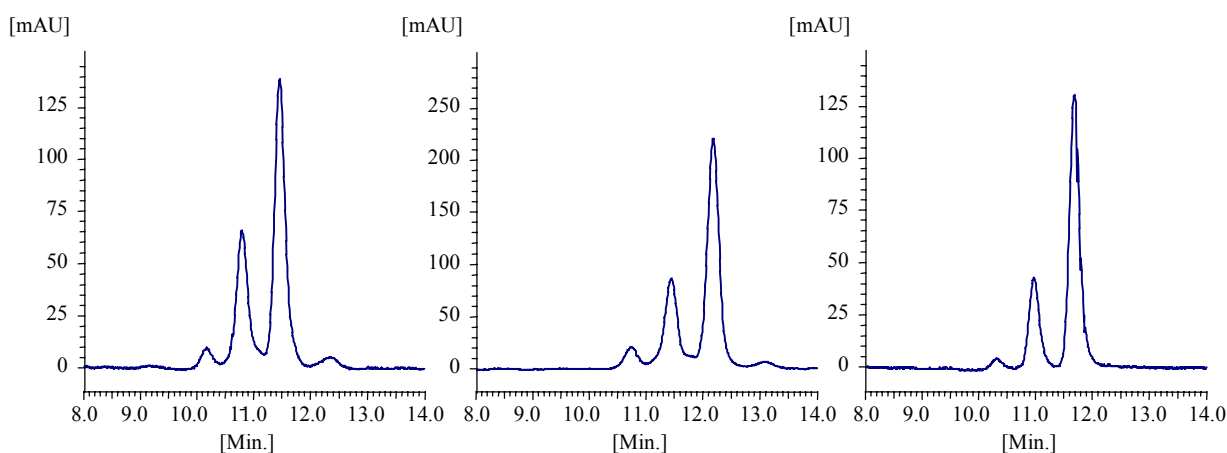


**Abbildung 13.** Vergleich der Signale der Tetransäure von **3** in verschiedenen Lösungsmitteln ( $[\text{D}_4]\text{Methanol}$  (rechts) bzw.  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  (links), 600.23 MHz).

In DMSO liegt das Signal von 5-H im Gegensatz zu allen anderen Lösungsmitteln bei tieferem Feld als die Signale von 6-H<sub>a</sub> und 6-H<sub>b</sub>. Die zur Strukturaufklärung verwendeten NMR-Spektren von **2** und **3** wurden stets in einem 1:1-Gemisch von Chloroform und Methanol aufgenommen. In diesem Fall ist nur ein Singulett für 6-H<sub>2</sub> und ein kleineres Singulett für 5-H zu sehen.<sup>[25]</sup> In Abbildung 13 werden die Signale der Tetramsäure von **3** in verschiedenen Lösungsmitteln verglichen.

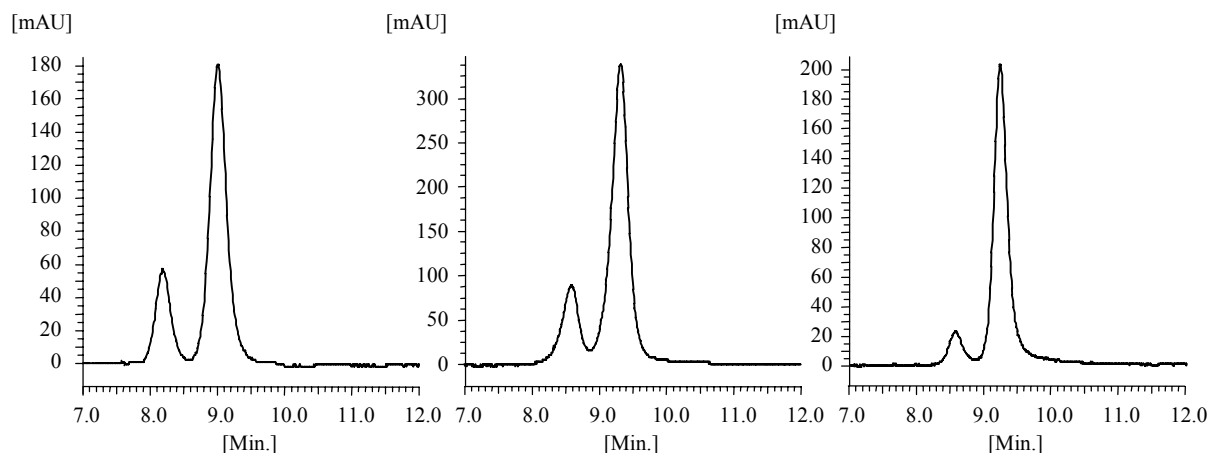
### 8.5.3 Vergleich von Syntheseprodukt und Naturstoff

Um die Identität von Syntheseprodukt und Naturstoff nachzuweisen, werden im Folgenden die HPLC- und NMR-Daten verglichen. An der HPLC werden sowohl getrennte Läufe als auch eine Co-Injektion von beiden Proben durchgeführt. Die Übereinstimmung der Retentionszeiten von Syntheseprodukt (links) und Naturstoff (rechts) belegen, dass es sich um identische Verbindungen handelt.



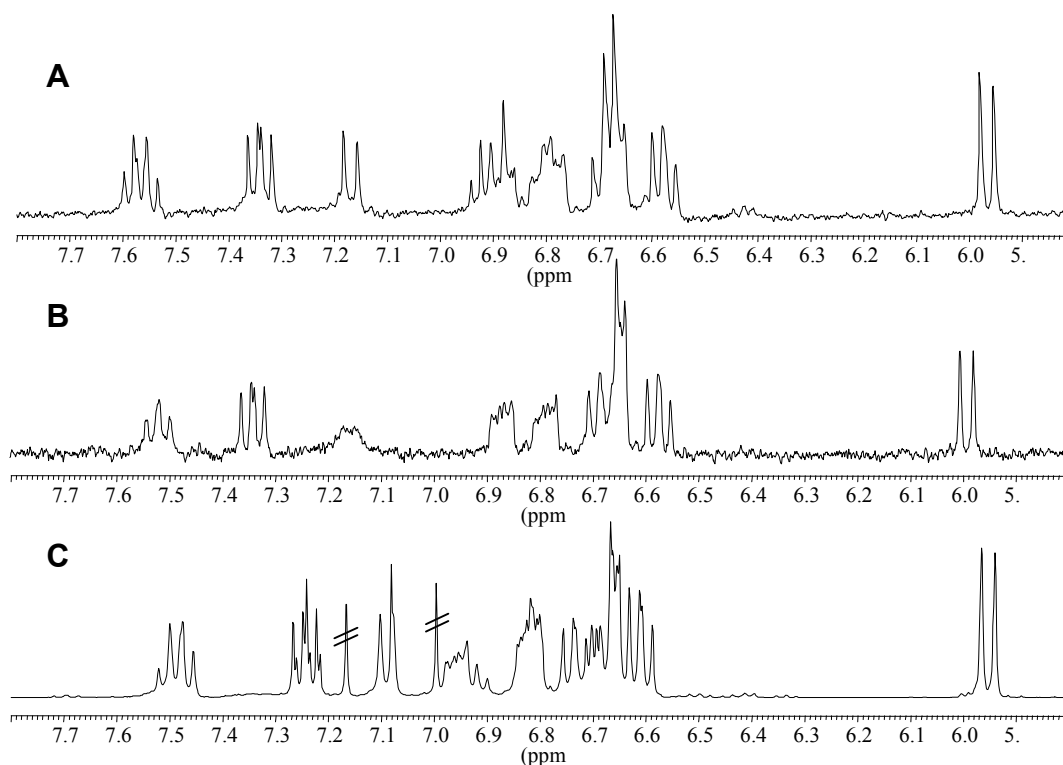
**Abbildung 14.** HPLC-Vergleich Physarorubinsäure A (**2**): Syntheseprodukt (links), Naturstoff (rechts) und Co-Injektion beider Proben (Mitte).

Beide Proben zeigen neben dem Hauptpeak jeweils ein bis zwei Nebenpeaks mit etwas kürzerer Retentionszeit und schwächerer Intensität. Das UV-Spektrum dieser Peaks, das mit dem des jeweiligen Hauptpeaks identisch ist, weist darauf hin, dass in allen Peaks das gleiche Polyensystem vorliegt. Anhand einer natürlichen Probe werden diese Peaks mit HPLC-NMR untersucht (siehe 8.5.5).

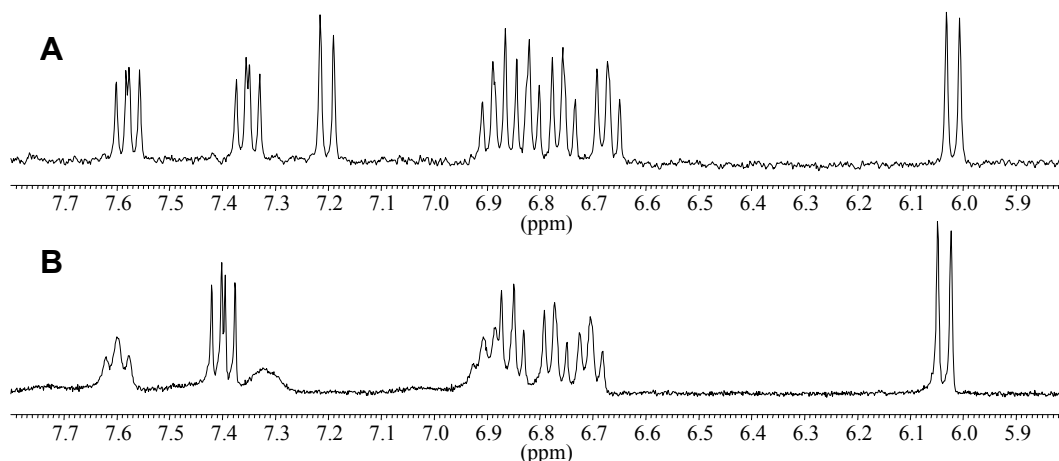


**Abbildung 15.** HPLC-Vergleich Physarorubinsäure B (**3**): Syntheseprodukt (links), Naturstoff (rechts) und Co-Injektion beider Proben (Mitte).

Der Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zeigt ebenfalls sehr gute Übereinstimmung. In den Abbildungen 16 und 17 sind jeweils die Polyenenbereiche der Spektren von **2** und **3** gezeigt. Die leichte Verschiebung der Signale ist auf die unterschiedlichen Lösungsmittel zurückzuführen.



**Abbildung 16.** Physarorubinsäure A (**2**): Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Naturstoff (**A**, LC-NMR) und Syntheseprodukt (**B**, LC-NMR; **C**,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ), alle 600.23 MHz).



**Abbildung 17.** Physarorubinsäure B (**3**): Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Naturstoff (**A**, LC-NMR) und Syntheseprodukt (**B**, [D<sub>6</sub>]DMSO), beide 600.23 MHz).

### 8.5.4 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der <sup>13</sup>C-markierten Produkte

Der Einbau einer <sup>13</sup>C-Markierung führt aufgrund der CH-Kopplung zu einer starken Aufspaltung des Signals des am markierten Kohlenstoff-Atom gebundenen Protons. In Tabelle 9 sind die Kopplungskonstanten der hergestellten, <sup>13</sup>C-markierten Verbindungen zusammengestellt, sofern sie bestimmt werden konnten.

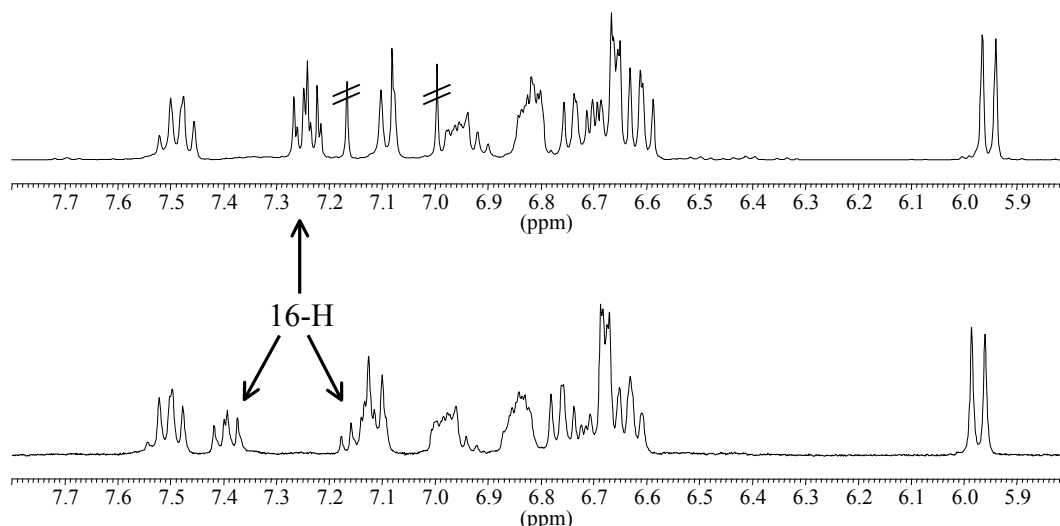
Verbindung	<sup>1</sup> J <sub>CH</sub>	<sup>2</sup> J <sub>CH</sub>	<sup>3</sup> J <sub>CH</sub>	<sup>1</sup> J <sub>CC</sub>	<sup>2</sup> J <sub>CC</sub>	<sup>3</sup> J <sub>CC</sub>
<b>189a</b>	*	2.4	6.6	75.7	—	7.9
<b>200a</b>	171.1	—	—	54.2	4.1	8.5
<b>193a</b>	155.7	1.4	8.1	56.3/69.2	—	3.5
<i>E</i> - <b>197a</b>	156.2	2.4	7.5	56.0/68.8	—	8.2
<i>Z</i> - <b>197a</b>	158.6	2.4	7.7	56.0/70.0	—	8.2
<b>2a</b>	155.6	—	—	54.8/68.2	—	—
<b>189b</b>	162.0	1.6	3.3	69.0	—	8.2
<b>200b</b>	160.3	26.0	3.2	54.6/66.3	—	7.6
<b>201a</b>	123.1	—	—	—	—	—
<b>3a</b>	158.9	—	7.0/4.8	—	—	—

— Wert nicht interpretierbar; \* Kopplung nicht vorhanden.

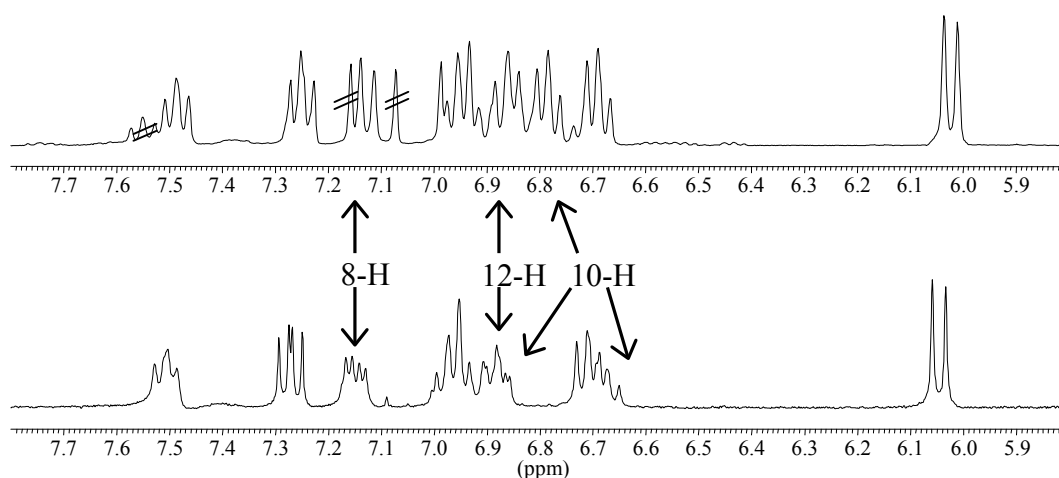
**Tabelle 9.** Kopplungskonstanten in Hz der <sup>13</sup>C-markierten Verbindungen.



Die Kopplungskonstanten  $^1J_{\text{CH}}$  betragen größtenteils zwischen 155 und 172 Hz. Auch weiter entfernt liegende Protonen koppeln mit dem markierten Kohlenstoffatom. Die  $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten sind, meistens größer als die entsprechenden  $^2J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten, die allerdings nicht immer zu erkennen sind. Die Kopplungskonstanten  $^1J_{\text{CC}}$  zwischen dem markierten Kohlenstoffatom und seinen direkten Nachbarn betragen zwischen 54 Hz und 76 Hz. Hier sind die  $^2J_{\text{CC}}$ -Kopplungskonstanten meistens nicht zu erkennen und, falls vorhanden, wie bei den CH-Kopplungen kleiner als die entsprechenden  $^3J_{\text{CC}}$ -Kopplungskonstanten. In den folgenden Abbildungen sind jeweils die Polyenbereiche der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von markierter und unmarkierter, synthetischer Physarorubinsäure A (**2**) (Abbildung 18) bzw. B (**3**) (Abbildung 19) gezeigt.



**Abbildung 18.** Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von unmarkierter (oben) und markierter (unten) Physarorubinsäure A (**2** bzw. **2a**) ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 600.23 MHz).



**Abbildung 19.** Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von unmarkierter (oben) und markierter (unten) Physarorubinsäure B (**3** bzw. **3a**) ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 600.23 MHz).

Bei **2** liegen die Protonen 13-H und 15-H an den der Markierung benachbarten C-Atomen in den überlagerten Signalen im Bereich von 6.80 bis 6.60 ppm, so dass die  $^2J_{\text{CH-}}$  und  $^3J_{\text{CH-}}$  Kopplungskonstanten nicht erkennbar sind. Dagegen sind bei **3** neben der Aufspaltung des Signals von 10-H auch gut die Kopplungen von C-10 über drei Bindungen mit 8-H und 12-H zu sehen.

### 8.5.5 LC-NMR-Spektren der Naturstoffe

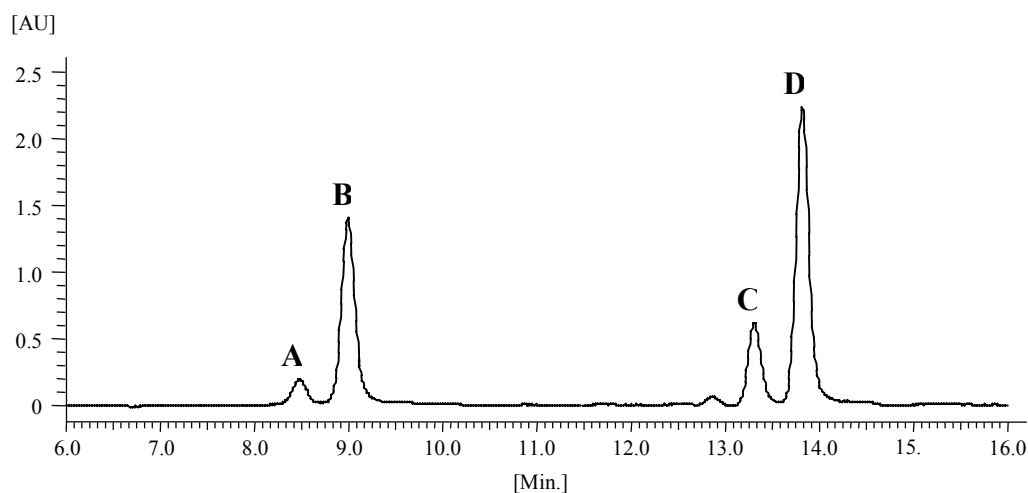
Die bisher bekannten Plasmodienfarbstoffe aus *Physarum polycephalum* wurden aus der Chloroform- und der Ethylacetatphase des Plasmodienextrakts isoliert. Durch Chromatographie an Sephadex, bei der 0.5 bis 2.0 g Rohmaterial aufgetragen wird, erfolgt die weitere Auftrennung der Phasen, die mit analytischer HPLC kontrolliert werden kann. Die Reinverbindungen können meist erst nach mehreren weiteren Chromatographieschritten isoliert werden.<sup>[21,25]</sup> Mit der zur Verfügung stehenden, im allgemeinen Teil vorgestellten HPLC-NMR-Kopplung können NMR-Spektren der Polyene **2**, **3**, **4** und **6** direkt aus der Chloroform- oder Ethylacetatphase oder aus einzelnen Fraktionen eines ersten Chromatographieschritts, erhalten werden.

Die besonderen Vorteile der LC-NMR-Kopplung sind die hohe Reinheit der Spektren, da alle Verunreinigungen der Probe durch die Chromatographie angetrennt werden, sowie die gute Auflösung der Signale, da der in Kap. 8.5.1 beschriebene Metalleffekt nicht auftritt. Die LC-NMR-Spektren der Physarorubinsäuren sind in Kap. 8.5.3 gezeigt.

Der Nachteil ist die Notwendigkeit einer sehr hohen Konzentration der Probe, die aufgrund der schlechten Löslichkeit sowohl der Extrakte als auch der einzelnen Verbindungen nur schwer erreichbar ist. Idealerweise sollte als Lösungsmittel das verwendete Laufmittel verwendet werden. In Acetonitril oder Acetonitril/Wasser-Gemischen lassen sich die Proben jedoch kaum lösen. In Methanol ist die Löslichkeit etwas verbessert, man erhält aber dann stets ein Methanolsignal in den NMR-Spektren als Verunreinigung, da die Methanolbande über die gesamte Trennung verteilt wird. Bei Zugabe von Chloroform, wie bei den normalen Hochauflösungs-NMR-Spektren, bricht die chromatographische Trennung völlig zusammen. Neben den bekannten Verbindungen zeigen die HPLC-Chromatogramme dieser Phasen noch eine große Anzahl weiterer Peaks, deren UV-Spektren ebenfalls auf Polyenverbindungen schließen lassen. Aufgrund des oben geschilderten Problems der schlechten Löslichkeit

konnten jedoch von keinem der unbekannten Peaks NMR-Spektren erhalten werden, die eine vollständige Strukturaufklärung oder zumindest Anhaltspunkte für die Struktur liefern könnten.

Charakteristisch für die Physarorubinsäuren sind die ein bis zwei Nebenpeaks mit kürzeren Retentionszeiten als der Hauptpeak, die auch bei den synthetischen Produkten auftreten (siehe Kap. 8.5.3). Werden bei einer präparativen HPLC-Trennung einer natürlichen Probe der Physarorubinsäuren die den einzelnen Peaks entsprechenden Fraktionen gesammelt und sofort, ohne Entfernen des Lösungsmittels, erneut chromatographiert, so erhält man wieder den Hauptpeak und ein bzw. zwei Nebenpeaks. Dies deutet darauf hin, dass hier ein Gleichgewicht von Isomeren vorliegt, das sich immer wieder auf das gleiche Verhältnis einstellt. In Abbildung 20 ist das HPLC-Chromatogramm einer Fraktion der Trennung des Chloroform-Extrakts gezeigt, die hauptsächlich die Physarorubinsäuren A und B enthält. Es wurden ca. 6.0 mg der Probe in 0.5 ml Methanol gelöst und dann 0.015 ml injiziert, so dass insgesamt ca. 180 µg Probe analysiert wurden. Von den mit A-D gekennzeichneten Peaks konnten mittels LC-NMR-Kopplung  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erhalten werden, deren olefinischer Bereich in Abbildung 21 verglichen wird.



**Abbildung 20.** HPLC-Chromatogramm der Physarorubinsäuren und Nebenpeaks (Detektion bei 380 nm).

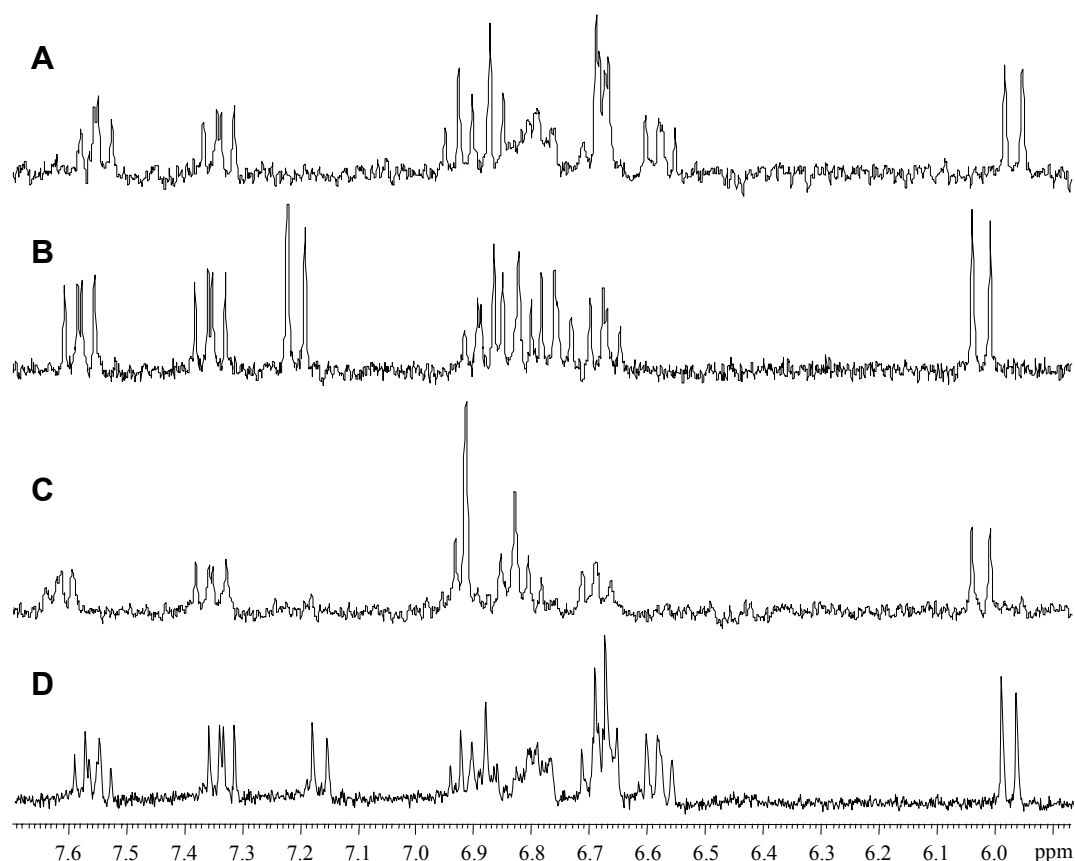


Abbildung 21.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Peaks A-D (LC-NMR, 600.23 MHz).

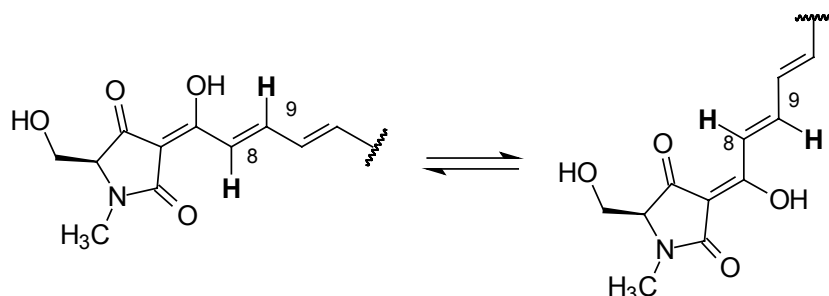
Da die Signale der Tetramsäureeinheiten bei allen vier Spektren nahezu identisch sind, wird auf deren Darstellung verzichtet. Eine vollständige Zuordnung der Signale in A und C wäre nur mit 2D-NMR-Spektren möglich, die jedoch aufgrund der geringen Konzentration nicht erhalten werden.

Allerdings ist in den Spektren zu erkennen, dass jeweils das der Tetramsäureeinheit benachbarte Proton 8-H (ca. 7.15 ppm bei B und D) bei den Nebenpeaks A und C verschwunden ist. Aus der Integration der Spektren lässt sich folgern, dass das Signal von 8-H nun im Bereich 6.95-6.60 ppm (10-H bis 13-H, Physarorubinsäure B) bzw. 6.95-6.65 ppm (10-H bis 15-H, Physarorubinsäure A) liegt. Das Signal von 9-H ist dagegen in beiden Fällen unverändert, so dass eine *cis/trans*-Isomerisierung der C8-C9-Doppelbindung als Erklärung auszuschließen ist.

Bei den jeweils zwei Peaks A und B bzw. C und D muss es sich stattdessen um verschiedene Tautomere der Physarorubinsäuren handeln, wie sie anhand einer einfacheren Tetramsäure im Allgemeinen Teil dargestellt wurden. Ob intramolekulare Austauschphänomene wie

Rotationen, Inversionen, oder Keto-Enol-Tautomerien, in diesem Fall die Tetramsäure-Tautomerie, im NMR-Spektrum beobachtet werden können, hängt davon ab, ob der Austausch im Sinne der NMR-Zeitskala langsam verläuft. Außerdem spielen das Lösungsmittel und die Temperatur bei der Aufnahme der Spektren eine Rolle. Bei Raumtemperatur erhält man zum Beispiel für die beiden *N*-Methylgruppen des Dimethylformamids zwei Signale sowohl im  $^1\text{H}$ - als auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Die Rotation um den C-N-Bindung erfolgt hier nur sehr langsam, so dass beide Formen beobachtet werden können. Bei Erhöhung der Temperatur verbreitern sich die Signale dann zunächst, bevor sie bei der sog. Koaleszenztemperatur von  $112^\circ\text{C}$  verschmelzen und bei  $145^\circ\text{C}$  schließlich ein einziges, gemitteltes Signal zeigen.

Im Fall der Physarorubinsäuren können die Tautomeren bei der HPLC-Trennung mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch getrennt werden. In diesem Lösungsmittel ist der tautomere Austausch bei Raumtemperatur so langsam, dass man für die beiden Peaks unterschiedliche NMR-Spektren erhält. Die Umgebung von 9-H kaum ändert sich bei dem tautomeren Austausch kaum und die chemische Verschiebung bleibt fast gleich. Dagegen wird das Signal von 8-H deutlich zu höherem Feld verschoben. Durch die Überlagerung mit den übrigen Protonen ist es aber in den Spektren A und C nicht eindeutig zu identifizieren.



**Schema 71.** Tautomerie der Physarorubinsäuren.

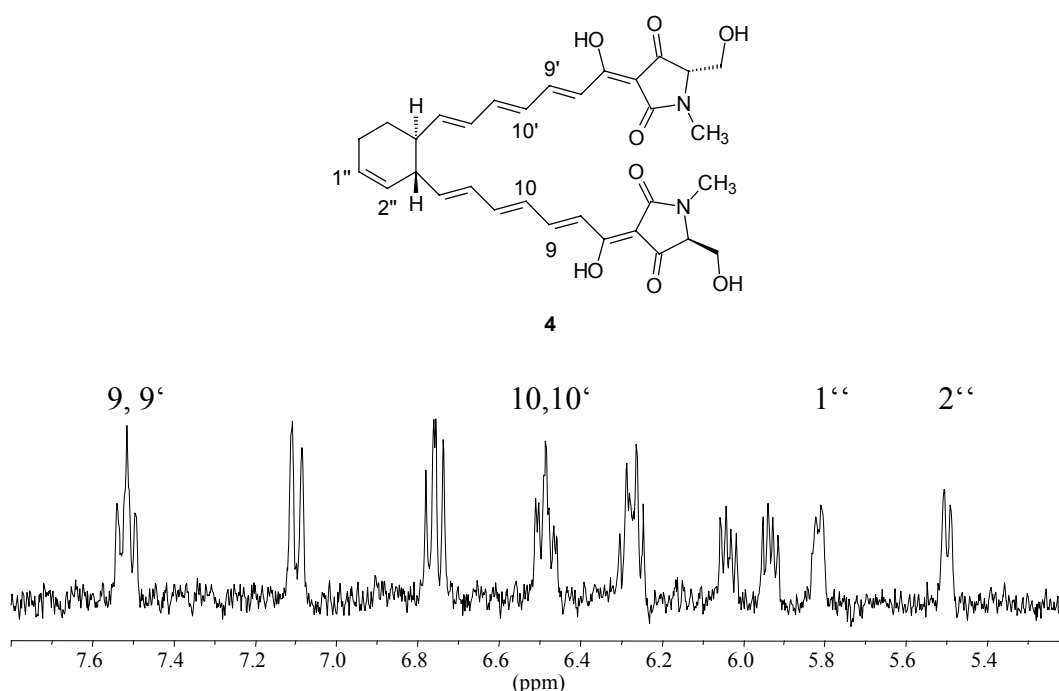
Diese HPLC-NMR-Untersuchungen zeigen also, dass auch die Physarorubinsäuren in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen, wie es für die Tetramsäuren allgemein typisch ist. Bei den sonst in Methanol/Chloroform bzw. DMSO aufgenommenen Spektren konnte diese Tautomerie bisher nicht nachgewiesen werden. In diesen Lösungsmitteln liegt die Koaleszenztemperatur unterhalb der Raumtemperatur, bei der die Spektren üblicherweise aufgenommen wurden.

## 9 Ausblick

### 9.1 Verfütterungsexperimente

Mit den  $^{13}\text{C}$ -markierten Physarorubinsäuren stehen nun Vorläufer für Verfütterungsexperimente an Kulturen von *Physarum polycephalum* zur Verfügung, mit denen untersucht werden kann, ob der Biosynthesevorschlag einer Diels-Alder-Reaktion zur Bildung der Polycephaline tatsächlich zutrifft. Dazu muss geprüft werden, welche Art von Kulturen sich am besten eignet und in welcher Form die Vorläufermoleküle verfüttert werden können. Es könnten sowohl die Mikroplasmodium-Flüssigkulturen als auch Makroplasmodien verwendet werden, die auf Agarplatten gezüchtet werden. In Flüssigkulturen könnten die Vorläufer direkt dem Nährmedium zugesetzt werden, aus Löslichkeitsgründen eventuell gelöst in DMSO, das in kleinen Mengen verabreicht (1-2 ml auf 100 ml Kulturlösung) keinen negativen Einfluss auf das Wachstum der Kulturen hat. Alternativ könnten auch Methoden mit Cyclodextrinen als Transportmedium untersucht werden. Die Makroplasmodien von *Physarum polycephalum* bestehen aus einem Netzwerk von Adern, die aus Actin und Myosin aufgebaut sind und auch die Fortbewegung des Plasmodiums ermöglichen. Als weitere Möglichkeit könnten die markierten Vorläufermoleküle mit Mikromanipulatoren direkt in diese Adern injiziert werden.

Für die Detektion der Markierung in den Polycephalinen ist aufgrund des Verdünnungseffekts eine sehr empfindliche Analysemethode notwendig. Es muss eine Methode entwickelt werden, um die Plasmodienfarbstoffe in möglichst einem Schritt aus dem Plasmodienmaterial isolieren zu können. Mit der vorgestellten LC-NMR-Kopplung steht ein System zur Verfügung, mit dem auch die Polycephaline direkt aus einem Extrakt nachgewiesen werden können. Der Einbau der Markierung wäre dann in  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren oder aufgrund der CH-Kopplung auch in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren nachweisbar. Neben den durchgeführten Synthesen von  $[10\text{-}^{13}\text{C}]\text{-3}$  und  $[16\text{-}^{13}\text{C}]\text{-2}$  können durch Variation der Markierung im verwendeten Phosphonat **142** auch das C-Atom C-9 in **3** sowie die C-Atome C-9, C-10 und C-15 in **2** markiert werden. Dies entspricht bei dem vorgeschlagenen Biosyntheseweg (siehe Kap. 6.1) den Positionen 1'', 2'', 9, 9', 10, sowie 10' in Polycephalin C (**4**). In Abbildung 22 ist das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **4** gezeigt, sowie die  $^1\text{H}$ -Signale der Positionen gekennzeichnet, die nach erfolgreichen Verfütterungsexperimenten eine  $^{13}\text{C}$ -Markierung und somit eine CH-Kopplung aufweisen würden.



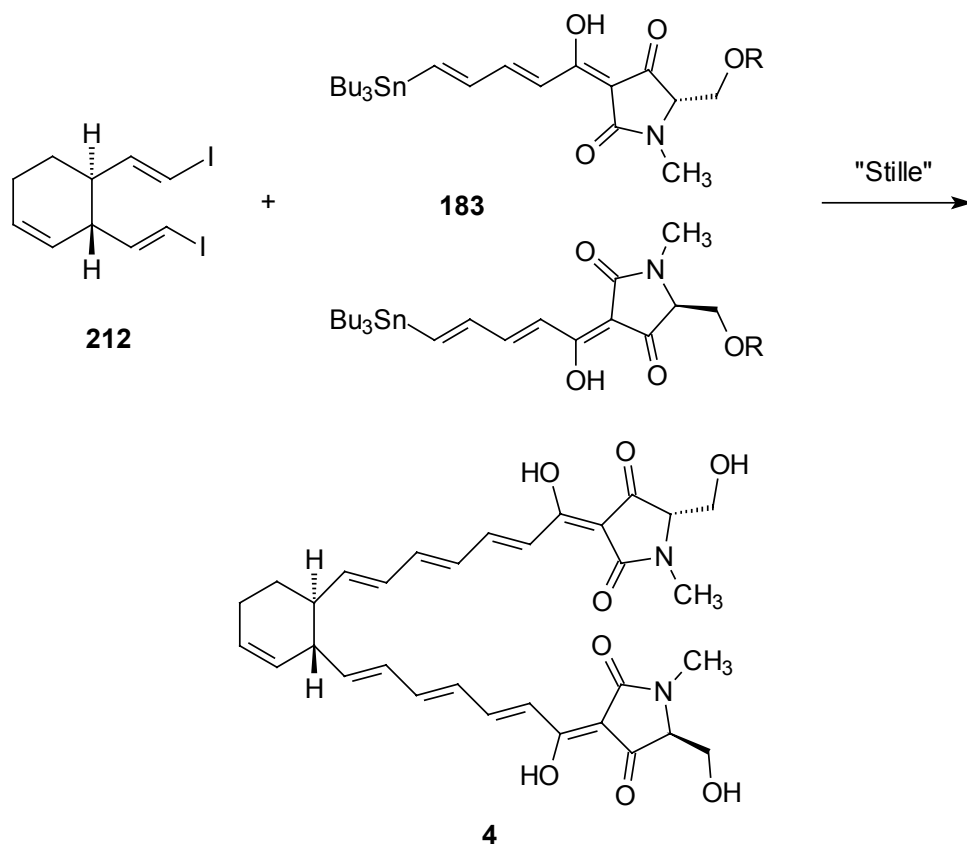
**Abbildung 22.** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Polypephalin C (**4**), Positionen der möglichen Markierungen (LC-NMR, 600.23 MHz).

## 9.2 Synthese

Das in dieser Arbeit entwickelte Synthesekonzept sollte sich in verschiedene Richtungen erweitern lassen. Die Synthese der Phosphono-Tetramsäure **180** sollte sich auch auf weitere Aminosäurederivate übertragen lassen, so dass eine Variation der Substitution am Stickstoff und an C-5 möglich ist. Für Stille-Kupplungen mit der Stannyl-Tetramsäure **183** sollten auch verschiedene andere Iodverbindungen statt der hier verwendeten Iodide **63** und **194-197** geeignet sein, was eine vielfältige Variation des Polyengerüsts ermöglicht.

Die Stannyl-Tetramsäure **183** bietet einen Ansatz für die Synthese von Polypephalin C (**4**), die interessant wäre, um die Eigenschaften dieses möglichen Photorezeptors von *Physarum polycephalum* weiter untersuchen zu können. In einer kürzlich von LEY *et al.*<sup>[169]</sup> fertiggestellten Totalsynthese von Polypephalin C (**4**) schliesst eine doppelte Stille-Kupplung von **183** mit dem Diiodid **212** den Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von **4** ab.

Die Schlüsselschritte der Synthese von **212** sind eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion mit Butadien, Verschiebung der Doppelbindung über eine Selen-haltige Zwischenstufe sowie doppelte Swern- und Takai-Reaktionen.



**Schema 72.** Stille-Kupplung in der Totalsynthese von Polycephalin C nach LEY *et al.*<sup>[169]</sup>

Diese Totalsynthese bestätigt zugleich die Ergebnisse von CD-spektroskopischen Untersuchungen, bei die Exciton-Chiralitäts-Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Cyclohexenrings von **4** angewendet wurde.<sup>[170]</sup>



## C. Experimenteller Teil

### 10 Analytik

Die *NMR-Spektren* wurden mit den Geräten ARX 300 ( $^1\text{H}$ : 300.13 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 75.5 MHz) und AMX2-600 ( $^1\text{H}$ : 600.23 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 150.9 MHz) der Fa. Bruker und mit dem Gerät Mercury-200 ( $^1\text{H}$ : 199.99 MHz;  $^{31}\text{P}$ : 80.95 MHz) der Fa. Varian aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm, bezogen auf das Lösungsmittel ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}} = 7.26$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 77.0$  ppm;  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ,  $\delta_{\text{H}} = 3.35$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 49.0$  ppm;  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ,  $\delta_{\text{H}} = 2.49$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 39.0$  ppm) und die  $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Bei  $^{13}\text{C}$ -markierten Verbindungen wird zusätzlich die Art der Kopplung angegeben. Die Multiplizitäten werden als s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett und m = Multiplett abgekürzt. Gekoppelte Spektren wurden am ARX 300 ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) und am AMX2-600 ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HSQC, HMQC) aufgenommen.

*IR-Spektren* wurden an einem Perkin-Elmer Spectrum 1000 Spektrophotometer aufgenommen. Die Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  werden in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben, die Bandenintensitäten mit s (stark), m (mittel), w (schwach) sowie br (breit) abgekürzt. Die Substanzen wurden als KBr-Presslinge oder als Film vermessen.

Die *Massenspektren* wurden an einem Finnigan MAT95Q Sektorfeld-Quadrupol Hybridgerät und einem Finnigan MAT90 Sektorfeldgerät aufgenommen. Für *Elektronenstossionisation* (EI) betrug die Quelltemperatur 200 oder 300°C und die Elektronenenergie 70 eV oder 15 eV bei Niederenergiemessungen. Die Auflösung (10% Tal) wurde auf >1000 und für Massenfeybestimmungen auf >4000 eingestellt. Je nach Messmethode wurde ein Massenbereich von 40 bis 3240 u bei Scanraten von 0.8 bis 4 s/Dekade aufgenommen. Direktinsertionsproben wurden in einem Aluminiumtiegel von 20 bis 400°C mit einer Rate von 60 Grad/min geheizt. Angegeben werden die Massenzahlen  $m/z$  und die Intensität des Molekülpeaks sowie der Peaks mit mehr als 3%, 6% oder 10% Intensität, bezogen auf den Basispeak.  $^{13}\text{C}$ -Satellitenpeaks werden nicht angegeben, außer bei  $^{13}\text{C}$ -markierten Verbindungen. Bei hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) werden die Summenformel des entsprechenden Ions sowie berechnete und gefundene Masse aufgeführt. *Elektrospray-*

*Massenspektren (ESI)* wurden an einem API-Interface II mit ESI-Kopf aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.5 kV, die Heizerkapillarentemperatur 250°C und die Flussrate 100 µl/Min bei einem Schiessgasdruck von 6 bar Stickstoff. Die Probenaufgabe erfolgte mittels Fließinjektionsanalyse (FIA) mit 9/1 Acetonitril/Wasser (0.1% Ameisensäure) als Laufmittel und mit einer Flussrate von 100 µl/Min. Je 1-10 µl Probenlösung wurden über eine 2 cm C18 Vorsäule injiziert. Bei hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) wird die Summenformel des entsprechenden Ions und die berechnete und gefundene Masse aufgeführt.

*Analytische und präparative HPLC* wurde an einer Anlage der Fa. Bruker-Franzen mit der Pumpe LC22 und Gradientenformer LC225, Rheodyne-Injektionsventil, Transputer-Integriertes-Dioden-Array-Spektrometer (TIDAS) und HyStar-Software (Version 1.2) durchgeführt.

Detektoreinstellungen:                      Spektrale Auflösung 2 nm, Scan Intervall 2s.

Detektionsbereich:                        200 bis 600 nm.

Säulenmaterial (Fa. Bischoff):            ProntoSIL-Eurobond, 5µm Korngröße,  
C<sub>18</sub> (250nm x 4mm, 250nm x 8mm), C<sub>8</sub> (250nm x 4mm).

Eluent:                      Gradienten aus Wasser (MilliQ-Wasseraufbereitungssystem) und Acetonitril mit jeweils 0.1% TFA, angegeben werden die Zeitdauer des Laufes und der Anteil von Acetonitril zu Beginn und Ende des Gradienten.

Flussrate:                  1 ml/Min. (analytische HPLC), 3 oder 4 ml/Min. (präparative HPLC).

Für die *LC-NMR-Messungen* standen zusätzlich ein Invers-LC-Probenkopf (120 µl) mit Z-Gradientensystem und die Bruker-Peak-Sampling-Unit (BPSU-12) zur Verfügung. Als Eluenten wurden dabei D<sub>2</sub>O (Fa. CIL) und Acetonitril mit jeweils 0.1% TFA verwendet.

*Analytische Dünnschichtchromatographie (TLC)* erfolgte auf DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Fa. Merck), Schichtdicke 0.2 mm. Angegeben werden die R<sub>F</sub>-Werte und das entsprechende Laufmittel. Die Detektion der Banden erfolgte bei Tageslicht oder UV-Licht der Wellenlängen 254 nm und 366 nm oder durch Anfärbung der Banden mit Ioddampf oder Ninhydrin.

*Säulenchromatographie* wurde an Kieselgel 60 der Firma MERCK, Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$  (Flashchromatographie) oder an Sephadex LH-20 (Fa. Pharmacia) durchgeführt. Die verwendeten Eluenten sind jeweils angegeben.

*UV/VIS-Spektren* wurden am Gerät Lambda 16 der Firma Perkin-Elmer in 1 cm Standard-Quarzküvetten bei Raumtemperatur oder während der HPLC mit dem DAD-Detektor aufgenommen. Angegeben werden die Wellenlänge  $\lambda$  der Absorptionsmaxima in nm sowie bei quantitativen Spektren der dekadische Logarithmus des Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$ .

*CD-Spektren* wurden am ISA Jobin Yvon CD6 Dichrographen in cyclischen Quarzküvetten bei Raumtemperatur in Acetonitril aufgenommen. Angegeben werden die Wellenlänge  $\lambda$  der Maxima und Minima der CD-Kurven in nm sowie deren differentielle relative Absorbanz  $\Delta\epsilon_{\text{rel}}$ .

*Elementaranalysen* wurden von der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Universität München durchgeführt.

*Schmelzpunkte* wurden mit einem BÜCHI Schmelzpunktsapparat Melting Point B-540 gemessen. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

*Drehwerte* wurden an einem Polarimeter 241 der Firma Perkin-Elmer in einer 10 cm Küvette bei 589 nm (Natrium-D-Linie) und bei Raumtemperatur gemessen. Angegeben wird das Lösungsmittel und die Konzentration der Probe.

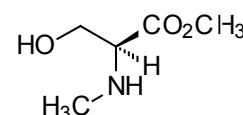
*Allgemeine Arbeitsmethoden:* Alle Reaktionen wurden nach den für präparativ organisch-chemische Laboratorien üblichen Methoden durchgeführt. *Reagenzien* und *Lösungsmittel* wurden von den Firmen ACROS, AVOCADO, BACHEM, CIL, FLUKA, LANCASTER und SIGMA-ALDRICH bezogen. Lösungsmittel für Extraktion und Chromatographie wurden durch Destillation gereinigt.

# 11 Synthese und experimentelle Daten

## 11.1 Darstellung von Aminosäurederivaten

### *N*-Methyl-L-serin-methylester-hydrochlorid (**165**)

Zu einer Lösung von 1.50 g (12.6 mmol) *N*-Methyl-L-Serin **164** in 15 ml abs. Methanol werden bei  $-10^{\circ}\text{C}$  unter Rühren langsam 3.29 ml (45.3 mmol) Thionylchlorid zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt und dann das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit dem 10-fachen Volumen Petrolether versetzt. Die ausgefallenen weissen Kristalle werden abgenutscht und getrocknet.



Ausbeute: 1.85 g (86%)

$^1\text{H}$ -NMR:  $[\text{D}_4]\text{MeOH}$ ; 300.13 MHz;  $\delta$  = 4.09 (t, 1H, 2-H); 4.03 (d, 2H, 3- $\text{H}_2$ ); 3.86 (s, 3H, OMe); 2.80 (s, 3H, NMe);

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $[\text{D}_4]\text{MeOH}$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 169.0 (C-1); 63.4 (C-2); 59.1 (C-3); 53.8 (OMe); 32.0 (NMe);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3419 (br); 3341 (s); 3309 (s); 2964 (s); 2788 (w); 2705 (w); 1748 (s); 1569 (w); 1462 (m); 1427 (m); 1339 (w); 1242 (s); 1157 (w); 1095 (m); 1072 (m); 1028 (m); 964 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 135 (1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 134 (5)  $[\text{M}]^+$ ; 116 (7); 103 (12); 102 (88); 88 (16); 75 (14); 74 (100); 70 (4); 58 (8); 56 (21); 44 (6); 43 (14); 42 (29);

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$  (169.91)

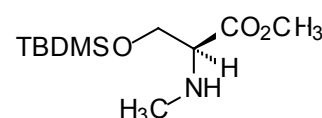
### *O*-(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)-*N*-methyl-L-serin-methylester (**49**)

In 4 ml Methylenchlorid werden 200 mg (1.18 mmol)

Methylester **164** und 200 mg (2.94 mmol) Imidazol vorgelegt.

Bei  $0^{\circ}\text{C}$  und unter Rühren werden 212 mg (1.41 mmol) *tert*-

Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Nach 90 Minuten Rühren wird das Lösungsmittel i.



Vak. abgezogen und der weisse Feststoff in 5 ml Wasser und 5 ml Chloroform verteilt. Die wässrige Phase wird einmal mit Chloroform gewaschen und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 268 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta$  = 3.85 (dd,  $J$  = 9.8 Hz, 4.6 Hz, 1H, 3- $\text{H}_a$ ); 3.78 (dd,  $J$  = 9.8 Hz, 4.7 Hz, 3- $\text{H}_b$ ); 3.72 (s, 3H, OMe); 3.26 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, 2-H); 2.42 (s, 3H, NMe); 0.86 (s, 9H,  $t\text{Bu}$ ); 0.27 (s, 3H, SiMe); 0.02 (s, 3H, SiMe);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 173.5 (C-1); 64.8 (C-3); 64.2 (OMe); 51.6 (C-2); 34.7 (NMe); 25.7 ( $\text{CMe}_3$ ); 18.2 ( $t\text{Bu}$ ); -5.6 (SiMe);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = (3352 (br); 2953 (s); 2931 (s); 2886 (m); 2858 (s); 1741 (vs); 1473 (m); 1464 (m); 1257 (s); 1172 (m); 1097 (s); 1060 (w); 1006 (w); 939 (w); 838 (s); 778 (s); 666 (w);

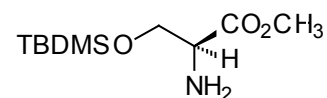
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 247 (0.23),  $[\text{M}]^+$ ; 202 (5); 200 (10); 191 (7); 190 (66); 189 (13); 188 (84); 172 (28); 162 (6); 160 (6); 159 (18); 158 (100); 149 (3); 145 (3); 132 (6); 131 (15); 130 (95); 117 (23); 116 (17); 115 (18); 103 (6); 102 (87); 101 (4); 100 (10); 91 (3); 90 (3); 89 (38); 88 (6); 76 (4); 75 (59); 74 (12); 73 (85);

$\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$  (247.41)

#### O-(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)-L-serin-methylester (**167**)

In 32 ml Methylenchlorid werden 10.0 g (64.3 mmol) Methylester **166** und 11.0 g (162 mmol) Imidazol vorgelegt.

Bei 0°C und unter Rühren werden 11.7 g (77.5 mmol) *tert*-



Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Nach 90 Minuten Rühren wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der weisse Feststoff in 120 ml Wasser und 120 ml Chloroform verteilt. Die wässrige Phase wird einmal mit Chloroform gewaschen und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 14.70 g (98%)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz;  $\delta$  = 3.87 (dd,  $J$  = 9.8 Hz, 4.4 Hz, 1H, 3- $\text{H}_a$ ); 3.76 (dd,  $J$  = 9.8 Hz, 3.8 Hz, 3- $\text{H}_b$ ); 3.68 (s, 3H, OMe); 3.49 (dd,  $J$  = 4.4 Hz, 3.8 Hz, 1H, 2-H); 1.89 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 0.82 (s, 9H,  $t\text{Bu}$ ); 0.00 (s, 3H, SiMe); -0.01 (s, 3H, SiMe);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 174.1 (C-1); 65.7 (C-3); 56.8 (C-2); 52.3 (NMe); 26.1 ( $\text{CMe}_3$ ); 18.5 (Si $t\text{Bu}$ ); -5.3 (SiMe);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3385 (m); 3315 (m); 2954 (s); 2930 (s); 2885 (s); 2857 (s); 1746 (vs); 1681 (w); 1599 (w); 1472 (m); 1464 (m); 1436 (m); 1389 (w); 1361 (w); 1257 (s); 1220 (s); 1173 (s); 1142 (s); 1103 (s); 1046 (m); 1006 (w); 938 (m); 838 (s); 778 (s); 728 (m); 665 (m);

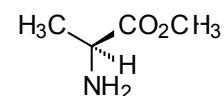
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 234 (6),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 218 (4); 203 (8); 186 (5); 178 (4); 177 (11); 176 (93); 175 (4); 174 (27); 159 (4); 158 (17); 148 (4); 146 (4); 145 (11); 144 (89); 118 (5); 117 (25); 116 (100); 115 (7); 102 (7); 100 (3); 90 (4); 89 (44); 88 (5); 75 (25); 74 (9); 73 (69); 59 (12);

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$  (233.41)

#### *L-Alanin-methylester-hydrochlorid (169)*

Zu einer Lösung von 8.90 g (100 mmol) *L*-Alanin (**168**) in 100 ml abs.

Methanol werden bei  $-10^\circ\text{C}$  und unter Rühren langsam 26 ml (320 mmol) Thionylchlorid zugetropft. Anschließend wird die



Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, weitere 24 h gerührt und dann das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit dem 10-fachen Volumen Petrolether versetzt. Die ausgefallenen weissen Kristalle werden abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 12.40 g (89%)

$^1\text{H-NMR}$ :  $[\text{D}_4]\text{MeOH}$ ; 300.13 MHz;  $\delta$  = 4.11 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, 2-H); 3.84 (s, 3H, OMe); 1.54 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $[\text{D}_4]\text{MeOH}$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 174.3 (C-1); 56.6 (OMe); 51.1 (C-2); 19.1 (C-3);

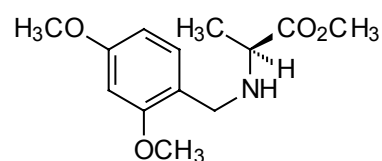
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3435 (br); 2987 (s); 2959 (s); 2879; 1746 (vs); 1622 (m); 1510 (m); 1461 (m); 1389 (w); 1371 (w); 1329 (w); 1253 (s); 1210 (w); 1117 (m); 975 (w); 842 (w); 754 (w);

MS: (EI); m/z (%) = 104 (1), [M+H]<sup>+</sup>; 88 (7); 59 (3); 45 (7); 44 (100); 43.0 (7); 42 (27); 41 (6); 38 (13); 36 (46); 35 (7);

C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> (139.57)

*N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-L-alanin-methylester (**170**)

Eine Lösung von 3.37 g (24.2 mmol) Methylester **169** in 100 ml Methanol wird durch Zugabe von methanolischer HCl auf pH 6 eingestellt. Es werden 4.82 g (29.0 mmol) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd zugegeben und 30 Minuten gerührt.



Danach werden 2.20 g (35.0 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und die Lösung 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, 50 ml Wasser zugegeben und die Lösung dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässr. Eisen(II)sulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt fällt nach Säulenchromatographie als farbloses Öl an.

Ausbeute: 3.20 g (53%)

DC:  $R_f$  = 0.15 (EE/Hexan 5:1 (v/v))

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 300.13 MHz;  $\delta$  = 7.12 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, 3'-H); 6.42 (m, 2H, 5'-H, 6'-H); 3.80 (s, 3H, arom. OMe); 3.78 (s, 3H, arom. OMe); 3.72 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, 7'-H<sub>a</sub>); 3.67 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, 7'-H<sub>b</sub>); 3.66 (s, 3H, OMe); 3.36 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, 3-H); 2.24 (s, 1H, NH); 1.30 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, 3-H);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 75.5 MHz;  $\delta$  = 175.9 (C-1); 160.1; 158.5 (C-2', C-4'); 130.3 (C-6'); 120.1 (C-1'); 103.7; 98.4 (C-3', C-5'); 55.7 (OMe); 55.2; 55.1 (arom. OMe); 51.6 (C-2); 46.7 (C-7'); 18.9 (C-3);

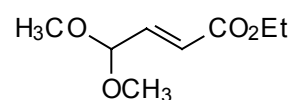
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3333 (w); 2952 (s); 2837 (s); 1738 (vs); 1614 (s); 1589 (s); 1505 (s); 1464 (m); 1455 (m); 1419 (w); 1372 (w); 1333 (w); 1289 (s); 1261 (m); 1208 (s); 1157 (s); 1066 (m); 1038 (s); 979 (w); 934 (m); 833 (m);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 254 (0.41),  $[M+H]^+$ ; 253 (0.33),  $[M]^+$ ; 194 (17); 166 (17); 152 (9); 151 (100); 121 (12);  
 $C_{13}H_{19}NO_4$  (253.30)

## 11.2 Darstellung von Polyenoylaldehyden

### (2E)-Ethyl-4,4-dimethoxy-butenolat (**143**)

92 ml Glyoxal dimethylacetal (**140**) (4.33 M in *tert*-Butylmethylether) und 89.7 g (0.40 mol) Triethylphosphonoacetat (**92**) werden mit 200 ml 6 M Kaliumcarbonatlösung versetzt und 12



Stunden heftig gerührt. Nach der Reaktion wird die Suspension mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und die erhaltene Flüssigkeit im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 57.00 g (82%)

Sdp.: 128-132°C bei 50 mbar

DC:  $R_f$  = 0.61 (EE/Petrolether 1:1(v/v))

$^1H$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta$  = 6.67 (dd, 15.9 Hz, 4.0 Hz, 1H, 3-H); 6.04 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, 2-H); 4.85 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, 4-H); 4.12 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, OEt); 3.24 (s, 6H, OMe); 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, OEt);

$^{13}C$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 165.6 (C-1); 142.4; 124.4 (C-2, C-3); 100.3 (C-4); 60.3 (OEt); 52.5 (OMe); 13.9 (OEt);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2984 (s); 2939 (s); 2908 (m); 2833 (m); 1725 (vs); 1666 (m); 1466 (m); 1446 (m); 1368 (s); 1303 (s); 1272 (s); 1194 (s); 1175 (s); 1131 (s); 1057 (s); 978 (m); 9428 (w); 913 (w); 867 (w); 848 (w); 713 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 175 (0.23),  $[M+H]^+$ ; 145 (16),  $[M-Et]^+$ ; 144 (6); 143 (100),  $[M-OMe]^+$ ; 129 (13),  $[M-OEt]^+$ ; 102 (3); 101 (66); 99 (4); 98 (4); 87 (9); 85 (3); 83 (13); 75 (24); 61 (7); 69 (9); 55 (7);

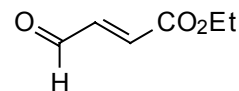
$C_8H_{14}O_4$  (174.20)



*(2E)*-Ethyl-4-oxo-butenolat (**151**)

Methode A:

Zu einer Suspension von 9 g Kieselgel in 40 ml Methylenchlorid werden 3 ml 10-proz. Schwefelsäure gegeben und für einige Minuten gerührt. Es werden 2.61 g (15.0 mmol) des Acetals **143** zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Neutralisation mit wenig Natriumhydrogencarbonat, Filtration, waschen des Kieselgels mit Methylenchlorid und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. führt zur reinen Carbonylverbindung (2.28 g, 97%).



Methode B:

In 110 ml Aceton werden 5.00 g (29.0 mmol) Acetal **143** und 1.75 ml Wasser gegeben, mit 1.16 g Amberlyst-15 (Fa. Lancaster) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion kann durch Entnahme von Proben NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Nach ca. 5 Stunden sind die Signale des Edukts komplett verschwunden. Die Reaktionslösung wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Man erhält das Produkt als gelbes Öl (3.40 g, 91%).

DC:  $R_f = 0.58$  (Chloroform/Methanol 20:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta = 9.74$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 4-H); 6.95 (dd,  $J = 15.9$  Hz, 7.5 Hz, 1H, 3-H); 6.70 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, 2-H); 4.27 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta = 192.4$  (C-4); 164.7 (C-1); 140.2; 139.3 (C-2, C-3); 61.6; 14.0 (OEt);

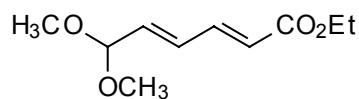
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2962 (m); 2938 (m); 2875 (m); 1724 (vs); 1644 (m); 1467 (w); 1448 (w); 1370 (m); 1307 (s); 1270 (s); 1181 (s); 1100 (m); 1032 (m); 981 (m); 861 (m); 778 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 128 (11),  $[\text{M}]^+$ ; 99 (45),  $[\text{M-Et}]^+$ ; 83 (65),  $[\text{M-OEt}]^+$ ; 71 (21); 56 (4); 55 (100);

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$  (128.13)

*(2E,4E)*-Ethyl-6,6-dimethoxy-2,4-hexa-dienoat (**144**)

Zu 3.00 g (12.0 mmol) Phosphonat **142** in 20 ml abs. THF werden unter Rühren und Eiskühlung 0.57 g (24.0 mmol) Natriumhydrid gegeben, wobei eine klare, dunkelrote Lösung entsteht, die 45 Minuten gerührt wird. Anschließend werden 3.5 ml (15.0 mmol) 1,1-Dimethylglyoxalacetal (**140**) (4.3 M in *tert*-Butylmethylether) zugetropft und die Mischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 20 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequenchet und mit 20 ml Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt, wobei das Produkt als gelbliches Öl erhalten wird.



Ausbeute: 1.04 g (43%)

DC:  $R_f = 0.61$  (EE/Petrolether 2:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta = 7.25$  (dd,  $J = 15.6$  Hz, 10.5 Hz, 1H, 4-H); 6.46 (dd,  $J = 15.6$  Hz, 10.5 Hz, 1H, 3-H); 5.97 (dd,  $J = 15.6$  Hz, 4.3 Hz, 1H, 5-H); 5.93 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, 2-H); 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 3.31 (s, 6H, OMe); 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta = 167.0$  (C-1); 143.2; 137.7; 131.4; 123.6 (olefin. C); 60.8 (OEt); 53.0 (OMe); 14.6 (OEt);

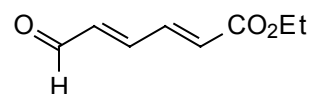
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2984 (s); 2940 (s); 2838 (w); 1714 (s); 1693 (s); 1639 (m); 1603 (m); 1466 (m); 1446 (m); 1393 (m); 1369 (s); 1315 (s); 1266 (s); 1230 (s); 1179 (s); 1101 (s); 1014 (s); 889 (w); 859 (w); 829 (w); 734 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 201 (1.74),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 171 (24),  $[\text{M}-\text{Et}]^+$ ; 169 (100),  $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ ; 155 (33),  $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ ; 127 (46); 109 (14); 105 (24); 75 (9);

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (200.23)

*(2E,4E)-Ethyl-6-oxo-hexa-2,4-dienoat (149)*

Zu einer Suspension von 4 g Kieselgel in 10 ml Methylenchlorid werden 0.4 ml 10-proz. Schwefelsäure gegeben und für einige Minuten gerührt. Es werden 0.92 g (4.60 mmol) des Acetals **144** zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Nach Neutralisation mit wenig Natriumhydrogencarbonat, Filtration und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das Produkt als gelbes Öl.



Ausbeute: 0.67 g (95%)

DC:  $R_f = 0.60$  (Chloroform/Methanol 20:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta = 9.66$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 6-H); 7.40 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 11.1 Hz, 1H, 3-H); 7.15 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 11.1 Hz, 1H, 4-H); 6.40 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 7.6 Hz, 1H, 5-H); 6.29 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, 2-H); 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta = 192.8$  (C-6); 165.4 (C-1); 147.1 (C-4); 140.2 (C-3); 136.9 (C-5); 129.9 (C-2); 61.0; 14.1 (OEt);

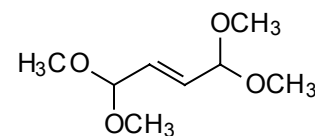
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2983 (m); 2977 (m); 2931 (m); 1717 (vs); 1638 (m); 1614 (m); 1466 (w); 1369 (m); 1314 (s); 1262 (s); 1236 (s); 1178 (m); 1138 (w); 1100 (w); 1013 (w); 856 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 154 (13),  $[\text{M}]^+$ ; 126 (25); 125 (31),  $[\text{M-Et}]^+$ ; 110 (10); 109 (76),  $[\text{M-OEt}]$ ; 108 (7); 98 (4); 97 (28); 92 (5); 82 (13); 81 (100); 80 (6); 79 (5); 69 (3); 54 (3); 53 (33); 52 (11); 51 (12); 50 (5); 45 (3);

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$  (154.17)

*(2E)-1,1,4,4-Tetramethoxy-buten (148)*<sup>[171]</sup>

Zu einer Lösung von 73 g (1.07 mol) Furan (**147**) in 540 ml Methanol wird bei  $-45^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 1.5 Stunden eine Lösung von 171 g (1.07 mol) Brom in 430 ml Methanol zugetropft. Anschließend wird die Lösung 1.5 Stunden bei  $-10^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wird erneut auf  $-45^\circ\text{C}$  abgekühlt und durch Einleitung von trockenem Ammoniak die Lösung auf pH 8 eingestellt, ohne aber Gas direkt in die Lösung einzuleiten. Das als weisser Niederschlag ausgefallene Ammoniumbromid wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und nochmals filtriert



und mit Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. wird die hellgelbe Flüssigkeit im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 141.6 g (75%)

Sdp.: 80°C bei 8 Torr

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz;  $\delta$  = 5.71 (dd,  $J$  = 2.2 Hz, 1.2 Hz, 2H, 2-H, 3-H); 4.73 (dd,  $J$  = 2.2 Hz, 1.2 Hz, 2H, 1-H, 4-H); 3.22 (s, 12H, OMe);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 130.8 (C-2, C-3); 101.8 (C-1, C-4); 52.6 (OMe);

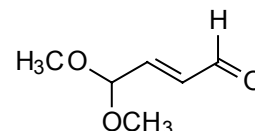
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2984 (s); 2939 (s); 2908 (m); 2833 (m); 1725 (vs); 1666 (m); 1466 (m); 1446 (m); 1368 (s); 1303 (s); 1272 (s); 1194 (s); 1175 (s); 1131 (s); 1057 (s); 978 (m); 9428 (w); 913 (w); 867 (w); 848 (w); 713 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 176 (1.18),  $[\text{M}]^+$ ; 145 (73),  $[\text{M-OMe}]^+$ ; 129 (20); 119 (3); 105 (7); 101 (27); 99 (7); 98 (14); 85 (7); 76 (3); 75 (100); 71 (20); (69 (5); 59 (4); 55 (7); 47 (7); 45 (7); 41 (7);

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4$  (176.21)

#### (2E)-4,4-Dimethoxy-butenal (**141**)

In 800 ml Aceton werden 124.1 g ( 0.70 mol) Bis-Acetal **148** und 42 ml Wasser gegeben, mit 28 g Amberlyst-15 (Fa. Lancaster) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion



kann durch Entnahme von Proben NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Nach ca. 5 Minuten sind die Signale des Edukts komplett verschwunden. Die Reaktionslösung wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und die verbleibende Flüssigkeit in Diethylether aufgenommen. Nach Waschen mit ges. Natriumchloridlösung und trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und die resultierende Flüssigkeit im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 84.7 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz;  $\delta$  = 9.53 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, 1-H); 6.56 (dd,  $J$  = 15.9 Hz, 3.9 Hz, 1H, 3-H); 6.26 (ddd,  $J$  = 15.9 Hz, 7.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, 2-H); 4.97 (dd,  $J$  = 3.9 Hz, 1.3 Hz, 1H, 4-H); 3.27 (s, 6H, OMe);

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 193.5 (C-1); 159.3; 128.4 (C-2, C-3); 100.3 (C-4); 52.5 (OMe);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2988 (m); 2946 (m); 2847 (m); 1641 (s); 1450 (m); 1383 (m); 1197 (m); 1101 (m); 1017 (m);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 131 (8),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 117 (15); 115 (3); 111 (5); 103 (3); 102 (14); 101 (13); 100 (9); 99 (48); 89 (4); 88 (35); 87 (66); 85 (19); 84 (18); 83 (7); 75 (100); 74 (10); 73 (20); 71 (65); 61 (13); 60 (13); 59 (55); 58 (13); 57 (29);

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$  (130.14)

*(2E,4E)-Ethyl-6-oxo-2,4-hexa-dienoat (149)*

52.0 g (0.40 mol) Aldehyd **141** und 89.7 g (0.40 mol) Phosphonat **92** werden mit 200 ml 6 M Kaliumcarbonatlösung versetzt und 12 Stunden heftig gerührt. Nach der Reaktion wird die Suspension mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Die verbleibende Flüssigkeit wird zur Acetalspaltung in 800 ml Aceton gelöst und mit 22 ml Wasser und 14 g Amberlyst-15 (Fa. Lancaster) versetzt. Die Reaktionslösung wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und die verbleibende Flüssigkeit in Diethylether aufgenommen. Nach Waschen mit ges. Natriumchloridlösung und trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und die resultierende Flüssigkeit im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 43.00 g (79%)

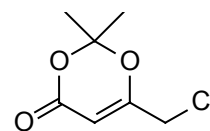
Sdp.: 90-92°C bei 0.7 Torr

Analytische Daten s.o.

## 11.3 Modifizierungen des Diketen-Aceton-Addukts

### 6-Chloromethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on (159)<sup>[172]</sup>

Zu 22.0 ml (0.16 mol) *iso*-Propylamin in 100 ml THF werden bei 0°C über 15 Minuten 60.2 ml (0.15 mol) *n*BuLi (2.5 M in Hexan) zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten Rühren wird die Lösung auf -75°C abgekühlt und eine Lösung von 16.0 g (0.11 mol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on (158) in 20 ml THF über 20 Minuten zugegeben. Die Enolatlösung wird mit einer Kanüle in einen Tropftrichter überführt und über 30 Minuten langsam zu einer auf -55°C gekühlten Lösung von 39.0 g (0.16 mol) Hexachlorethan in 150 ml THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird während 30 Minuten langsam auf -25°C erwärmt, in eiskalte 10-proz. HCl gegossen und bis zum Verschwinden der roten Farbe geschüttelt. Anschließend wird die Reaktionsmischung dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der orangefarbene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.



Ausbeute: 2.54 g (65%)

DC:  $R_f = 0.28$  (EE/Hexan 1:4 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta = 5.41$  (s, 1H, 5-H); 3.92 (s, 2H, 9-H); 1.56 (s, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta = 164.3$  (C-4); 160.0 (C-6); 107.5 (C-2); 95.6 (C-5); 40.6 (C-9); 24.3 (Me);

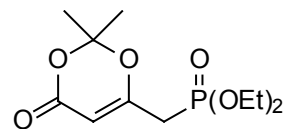
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3001 (w); 2945 (m); 1731 (s); 1643 (s); 1392 (s); 1378 (s); 1275 (s); 1251 (m); 1204 (s); 1016 (s); 932 (w); 903 (m); 811 (m)

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 161 (35),  $[\text{M-Me}]^+$ ; 159 (47); 140 (14),  $[\text{M-Cl}]^+$ ; 127 (10); 123 (12); 119 (31); 95 (11); 69 (27); 59 (25);

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ClO}_3$  (176.60)

*6-Diethylphosphonomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on (33)* <sup>[172]</sup>

Zu 200 ml DMF werden 21.0 g (0.19 mol) Kalium-*tert*-butoxid gegeben und unter Rühren auf 0°C gekühlt. Tropfenweise werden 26.7 g (0.19 mol) Diethylphosphit zugegeben. Die Lösung wird 30



Minuten gerührt und anschließend eine Lösung von 11.0 g (62.0 mmol) Chlorid **159** in 50 ml THF über 20 Minuten zugetropft. Die entstandene violette Lösung wird weitere 15 Minuten bei 0°C gerührt und anschließend bis zur Entfärbung tropfenweise mit konz. HCl versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und der Rückstand mit THF gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt, filtriert und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. DMF und überschüssiges Diethylphosphit werden durch Destillation i. Vak. entfernt, wobei die Temperatur unter 50°C gehalten wird. Der Rückstand wird mit 200 ml Essigsäureethylester verdünnt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und vom Filtrat das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.43 g (35%)

DC:  $R_f = 0.40$  (EE: Hexan 3:1 (v/v))

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 300.13 MHz;  $\delta = 5.19$  (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, 5-H); 3.95 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2.67 (s, 1H, 9-H<sub>a</sub>); 2.59 (s, 1H, 9-H<sub>b</sub>); 1.51 (s, 6H, Me); 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 75.5 MHz;  $\delta = 162.7$  (C-4); 160.0 (C-6); 106.6 (C-2); 95.6 (C-5); 62.1 (OEt); 32.5 (C-9); 24.5 (Me); 15.9 (OEt);

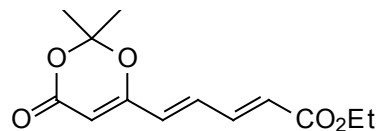
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3461 (br); 2984 (s); 2934 (w); 1730 (s); 1667 (w); 1635 (m); 1479 (w); 1444 (w); 1392 (s); 1377 (s); 1257 (s); 1206 (s); 1165 (w); 1097 (w); 1050 (s); 1023 (s); 974 (s); 795 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 279.3 (0.48) [M+H]<sup>+</sup>; 267 (5); 235 (4); 223 (5); 222 (5); 221 (67); 207 (3); 197 (7); 195 (100); 179 (14); 167 (5); 155 (4); 153 (4); 139 (6); 125 (4); 115 (7); 91 (3); 85 (12);

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>PO<sub>6</sub> (278.24)

*(1'E,3'E)-6-(4'-Carboxyethyl-1',3'-butadienyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on (160)*

Zu 180 mg (4.60 mmol) Natriumhydrid (Suspension in Mineralöl) in 20 ml Diethylether werden bei 0°C 1.25 g (4.5 mmol) Phosphonat **33** gegeben. Die Lösung wird ca.



eine Stunde gerührt und anschließend werden 487 mg (3.80 mmol) Aldehyd **151** in 10 ml THF tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Quenchen mit 20 ml ges. Ammoniumchloridlösung wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt und fällt als gelber Feststoff an.

Ausbeute: 0.64 g (66%)

DC:  $R_f = 0.68$  (EE/Petrolether 3:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta = 7.30$  (dd,  $J = 15.4$  Hz, 11.5 Hz, 1H, 3'-H); 6.96 (dd,  $J = 15.2$  Hz, 11.5 Hz, 1H, 4'-H); 6.31 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, 2'-H); 6.13 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, 5'-H); 5.45 (s, 1H, 5-H); 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, OEt); 1.73 (s, 6H, Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta = 166.4$  (Ester); 162.2 (C-4); 161.6 (C-6); 141.6; 134.8; 130.4; 127.6 (olefin. C); 107.2 (C-2); 97.6 (C-5); 61.2 (OEt); 25.5 (Me); 14.6 (OEt);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2996 (m); 2950 (m); 2913 (m); 2897 (w); 1721 (vs); 1628 (s); 1445 (w); 1392 (m); 1376 (m); 1329 (s); 1275 (m); 1251 (s); 1191 (w); 1166 (m); 1136 (s); 1024 (m); 1004 (m); 903 (w); 849 (w);

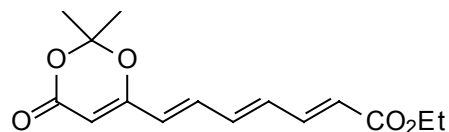
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 253 (10),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 252 (39),  $[\text{M}]^+$ ; 207 (13); 195 (31); 194 (72); 179 (21); 166 (21); 165 (66); 154 (10); 153 (93); 149 (36); 125 (42); 123 (14); 122 (12); 121 (100); 107 (7); 97 (57); 94 (53); 93 (10); 81 (14);

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (252.27)



*(1'E,3'E,5'E)-6-(6'-Carboxyethyl-1',3',5'-hexatrienyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxin-4-on (161)*

Zu einer Lösung von 2.30 g (8.30 mmol) Phosphonat **33** in 55 ml THF werden bei 0°C 8.3 ml (8.30 mmol) LHMDs (1 M in THF) gegeben. Nach 20 Minuten



rühren wird die Lösung auf -78°C abgekühlt. Anschließend werden 1.28 g (8.30 mmol) Aldehyd **149** in 15 ml THF zugetropft. Die Lösung wird über vier Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht weiter bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.66 g (72%)

DC:  $R_f = 0.32$  (Chloroform/Methanol 20:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.30$  (dd,  $J = 15.3$  Hz, 10.0 Hz, 1H, 5'-H); 6.97 (dd,  $J = 15.3$  Hz, 9.8 Hz, 1H, 2'-H); 6.59 (m, 2H, 3'-H, 4'-H); 6.14 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, 1'-H); 5.99 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, 6'-H); 5.37 (s, 1H, 5-H); 4.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 1.71 (s, 6H, Me); 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 166.5$  (Ester); 162.5 (C-4); 161.5 (C-6); 142.8 (C-5'); 137.4 (C-3'); 136.3 (C-2'); 136.1 (C-4'); 126.3 (C-1'); 124.3 (C-6'); 106.5 (C-2); 96.0 (C-5); 60.6 (OEt); 25.1 (Me); 14.3 (OEt);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2991 (m); 2953 (m); 2910 (m); 2892 (w); 1711 (vs); 1631 (s); 1564 (w); 1378 (m); 1341 (w); 1273 (s); 1252 (s); 1204 (m); 1135 (s); 1022 (m); 1004 (m); 905 (w); 860 (w); 804 (w);

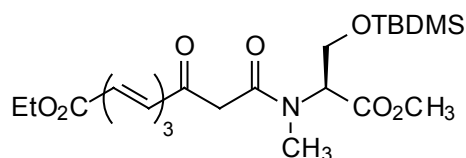
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 278 (15,  $[\text{M}]^+$ ); 220 (46); 192 (11); 191 (100); 175 (9); 174 (20); 165 (6); 163 (8); 149 (8); 147 (20); 146 (8); 133 (3); 123 (5); 121 (3); 118 (12); 107 (4); 106 (4); 105 (9); 95 (4); 91 (14); 83 (4); 79 (8); 78 (11); 77 (13); 69 (16);

HRMS: gef.: 278.1149 ber.: 278.1154  $[\text{M}]^+$   
 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (278.30)

## 11.4 Tetramsäuren aus Derivaten des Diketen-Aceton-Addukts

(4'E,6'E,8'E)-O-(tert-butyl-dimethylsilyl)-N-(9'-Carboxyethyl-3'-oxo-4',6',8'-nonatrienoyl)-N-methyl-L-serin-methylester (**171**)

In 10 ml *o*-Xylol werden 0.71 g (0.26 mmol) Trien **161** und 0.64 g (0.26 mmol) Aminosäure **49** gelöst und in einem auf 150°C vorgeheizten Ölbad 30 Minuten am Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und das Kopplungsprodukt säulenchromatographisch gereinigt.



Ausbeute: 0.54 g (45%)

DC:  $R_f = 0.70$  (EE/Petrolether 4:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta = 7.31$  (dd,  $J = 15.2$  Hz, 10.5 Hz, 1H, 8'-H); 7.09 (dd,  $J = 15.1$  Hz, 10.6 Hz, 1H, 5'-H); 6.61 (dd,  $J = 15.1$  Hz, 10.6 Hz, 1H, 6'-H); 6.51 (dd,  $J = 15.1$  Hz, 10.5 Hz, 1H, 7'-H); 6.09 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, 4'-H); 5.93 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, 9'-H); 5.33 (s, 2H, 2'-H); 5.10 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 7.1 Hz, 1H, 2-H); 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, OEt); 4.06 (m, 2H, 3-H<sub>a</sub>, 3-H<sub>b</sub>); 3.72 (s, 3H, OMe); 3.11 (s, 3H, NMe); 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OEt); 0.85 (s, 9H, *t*Bu); 0.03 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta = 172.3$ ; 169.8; 168.4; 166.7 (C-1, C-1', C-3', C-10'); 143.4; 138.4; 134.5; 134.2; 130.2; 123.0 (olefin. C); 90.9 (C-2'); 61.9 (C-3); 60.4 (OEt); 58.7 (OMe); 52.1 (C-2); 33.9 (NMe); 25.6 (*t*Bu); 18.0 (CMe<sub>3</sub>); 14.2 (OEt); -5.6 (SiMe<sub>2</sub>);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3467 (br); 2954 (s); 2931 (s); 2886 (m); 2857 (m); 1738 (s); 1713 (s); 1633 (s); 1601 (m); 1567 (m); 1486 (m); 1471 (m); 1434 (w); 1369 (m); 1304 (m); 1257 (s); 1220 (m); 1175 (w); 1133 (s); 1007 (m); 944 (w); 917 (w); 838 (s); 779 (s); 721 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 467 (2),  $[\text{M}]^+$ ; 410 (25),  $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ ; 200 (11); 190 (42); 188 (60); 172 (13); 159 (17); 158 (59); 131 (10); 130 (58); 117 (15); 102 (68); 89 (35); 75 (100);

HRMS: gef.: 467.2342 ber.: 467.2339  $[\text{M}]^+$

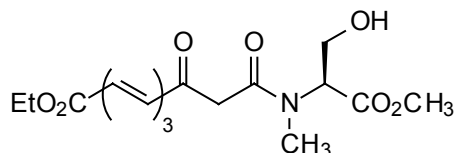
C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub>Si (467.63)

(4'E,6'E,8'E)-N-(9'-Carboxyethyl-3'-oxo-4',6',8'-nonatrienoyl)-N-methyl-L-serin-methylester (**174**)

0.90 g (0.19 mmol) des geschützten  $\beta$ -Ketoamids **171**

werden mit 10 ml 40-proz. aq. HF/Acetonitril 1:10

(v/v) versetzt und 45 Min. bei 0°C gerührt. Nach



Zugabe von 1.00 g Natriumhydrogencarbonat und 5 ml Wasser wird das Lösungsmittel unter einem Stickstoffstrom eingedampft. Die übrig bleibende wässrige Lösung wird dreimal mit je 10 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.58 g (85%)

DC:  $R_f$  = 0.48 (Chloroform/Methanol 10:1 (v/v))

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 300.13 MHz;  $\delta$  = 7.27 (dd,  $J$  = 15.3 Hz, 10.9 Hz, 1H, 8'-H); 6.78 (dd,  $J$  = 15.0 Hz, 10.8 Hz, 1H, 5'-H); 6.56 (dd,  $J$  = 14.8 Hz, 10.8 Hz, 1H, 6'-H); 6.42 (dd,  $J$  = 14.8 Hz, 10.9 Hz, 1H, 7'-H); 6.02 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H, 4'-H); 5.91 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, 9'-H); 5.36 (s, 2H, 2'-H); 4.96 (dd,  $J$  = 12.3 Hz, 5.3 Hz, 1H, 2-H); 4.27 (dd,  $J$  = 12.3 Hz, 7.4 Hz, 1H, 3-H<sub>a</sub>); 4.27 (dd,  $J$  = 5.3 Hz, 7.4 Hz, 1H, 3-H<sub>b</sub>); 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, OEt); 3.75 (s, 3H, OMe); 3.04 (s, 3H, NMe); 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, OEt);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 75.5 MHz;  $\delta$  = 167.9; 166.6; 165.6; 156.5 (C-1; C-1'; C-3', Ester); 143.4 (C-8'); 138.4 (C-6'); 133.5; 133.4 (C-5', C-7'); 130.6 (C-4'); 122.7 (C-9'); 105.1 (C-2'); 70.5 (C-2); 63.7 (OEt); 60.3 (C-3); 52.9 (OMe); 36.9 (NMe); 14.2 (OEt);

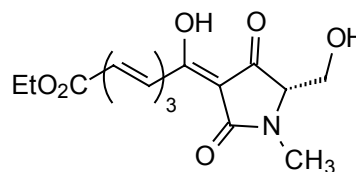
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3436 (br); 2956 (m); 2910 (m); 2879 (m); 1743 (s); 1646 (s); 1451 (w); 1406 (w); 1370 (w); 1247 (m); 1215 (m); 1095 (m); 1034 (w); 978 (w); 912 (w); 858 (w); 755 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 353 (0.28), [M]<sup>+</sup>; 335 (59), [M-H<sub>2</sub>O]; 306 (7); 290 (12); 289 (13); 276 (25); 262 (19); 261 (10); 235 (15); 202 (11); 165 (11); 161 (12); 147 (14); 116 (62); 115 (44); 105 (15); 91 (12); 77 (159); 56 (100);

HRMS:      gef.: 351.1307      ber.: 351.1318       $[M-2H]^+$   
               gef.: 335.1379      ber.: 335.1369       $[M-H_2O]^+$   
 $C_{17}H_{23}NO_7$     (353.30)

(S)-(2'E,4'E,6'E)-3-(7'-Carboxyethyl-2',4',6'-heptatrienoyl)-5-hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**175**)

Zur Cyclisierung wird das  $\beta$ -Ketoamid **174** in 2 ml *tert*-Butanol gelöst und 9.40 mg (0.08 mmol) Kalium-*tert*-butoxid zugegeben. Nach 30 Minuten werden 2.5 ml verd. Citronensäurelösung zugegeben und viermal mit 5 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Bei Chromatographie an Sephadex LH-20 (Methanol) erhält man das gewünschte Cyclisierungsprodukt als gelbes Pulver. Die Reinheit der Fraktionen wird mittels HPLC überprüft.



Ausbeute: 3.2 mg (23%)

HPLC:  $R_t$  = 17.6 Min. (von 10% auf 90% Acetonitril in 30 Min.)

$^1H$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.49 (dd,  $J$  = 15.3 Hz, 10.6 Hz, 1H, 9-H); 7.35 (dd,  $J$  = 15.4 Hz, 10.4 Hz, 1H, 12-H); 7.29 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, 8-H); 6.74 (dd,  $J$  = 14.9 Hz, 10.6 Hz, 2H, 10-H); 6.72 (dd, 14.9 Hz, 10.6 Hz, 1H, 11-H); 6.07 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H, 13-H); 4.24 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, OEt); 4.07 (dd,  $J$  = 11.7 Hz, 3.7 Hz, 1H, 6- $H_a$ ); 3.91 (dd,  $J$  = 11.7 Hz, 4.5 Hz, 1H, 6- $H_b$ ); 3.76 (dd,  $J$  = 4.5 Hz, 3.7 Hz, 1H, 5-H); 3.07 (s, 3H, N-Me); 1.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, OEt);

$^{13}C$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta$  = 193.2 (C-4); 173.7 (C-2); 172.2 (C-7); 166.3 (C-14); 142.6; 142.4; 138.8; 137.6; 125.5; 124.7 (olefin.C); 101.4 (C-3); 67.6 (C-5); 60.7 (C-6); 60.0 (OEt); 26.9 (NMe); 14.2 (OEt);

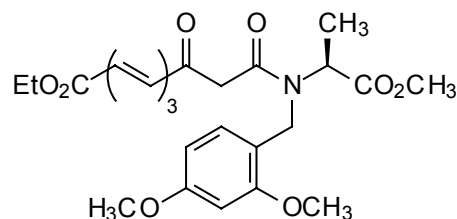
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3430 (br); 2926 (m); 2850 (m); 1690 (s); 1625 (s); 1555 (s); 1482 (m); 1405 (m); 1291 (w); 1257 (w); 1204 (w); 1136 (w); 1085 (w); 1009 (m); 983 (w); 917 (w); 875 (w); 769 (w); 612 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 321 (22); 276 (11); 275 (40); 257 (12); 229 (22); 228 (13); 217 (34); 216 (30); 170 (13); 155 (13); 149 (28); 138 (19); 122 (26); 105 (100); 91 (21); 77 (46);

HRMS: gef.: 321.1208 ber.: 321.1212  $[M]^+$   
 $C_{16}H_{19}NO_6$  (321.33)

(4'E,6'E,8'E)-N-(9'-Carboxyethyl-3'-oxo-4',6',8'-heptatrienoyl)-N-(2'',4'')-dimethoxybenzyl)-L-alanin-methylester (**173**)

In 10 ml *o*-Xylol werden 0.29 g (1.04 mmol) Trien **161** und 0.32 g (1.25 mmol) Aminosäure **170** gelöst und in einem auf 150°C vorgeheizten Ölbad 30 Minuten am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Kopplungsprodukt säulenchromatographisch gereinigt.



Ausbeute: 0.21 g (42%)

DC:  $R_f$  = 0.36 (EE/Hexan 1:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.29 (dd,  $J$  = 15.7 Hz, 10.6 Hz, 1H, 8'-H); 7.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, 3''-H); 7.06 (dd,  $J$  = 15.2 Hz, 10.6 Hz, 1H, 5'-H); 6.56 (dd,  $J$  = 15.4 Hz, 10.6 Hz, 1H, 6'-H); 6.46 (dd,  $J$  = 15.4 Hz, 10.6 Hz, 1H, 7-H); 6.44 (m, 2H, 5''-H, 6''-H); 5.98 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H, 4'-H); 5.93 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, 9'-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta$  = 72.7; 172.2; 168.2; 166.8 (C-1, C-1', C-3', Ester); 160.4; 157.5 (C-2'', C-4''); 143.4 (C-8'); 138.5 (C-6'); 134.3 (C-5'); 134.1 (C-7'); 130.3 (C-4'); 128.1 (C-3''); 122.9 (C-9'); 117.2 (C-1''); 103.8; 98.4 (C-5'', C-6''); 92.0 (C-2'); 60.4 (OEt); 55.4; 55.2 (2xOMe); 53.7 (C-2); 52.3 (OMe); 45.2 (C-7''); 14.7 (C-3); 14.3 (OEt);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3435 (br); 2985 (m); 2951 (m); 2839 (w); 1740 (m); 1710 (s); 1632 (vs); 1588 (s); 1565 (s); 1508 (s); 1477 (s); 1419 (w); 1387 (m); 1368 (m); 1301 (s); 1259 (s); 1210 (s); 1172 (s); 1131 (s); 1036 (m); 1009 (m); 944 (w); 836 (w); 783 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 473 (0.28),  $[M]^+$ ; 441 (0.29); 301 (0.66); 288 (2); 263 (2); 252 (9); 220 (3); 194 (9); 192 (6); 166 (12); 151 (100); 121 (13);

$C_{25}H_{31}NO_8$  (473.52)

## 11.5 Darstellung von Phosphono-Tetramsäuren mit Diketen

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Phosphono-Tetramsäuren<sup>[68]</sup>

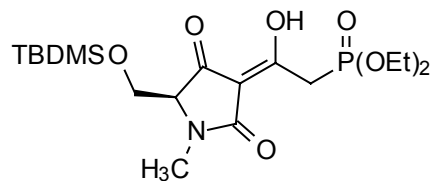
In 40 ml Methylenchlorid werden 4.00 ml (51.0 mmol) Diketen vorgelegt und auf  $-65^{\circ}\text{C}$  Innentemperatur abgekühlt. Über einen Zeitraum von 20 Minuten werden 2.48 ml (48.5 mmol) Brom in 20 ml Methylenchlorid zugetropft, wobei die Temperatur unter  $-60^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Die entstandene Lösung von Bromacetylacetyl bromid wird 20 Minuten gerührt und anschließend 10.40 ml (74.7 mmol) Triethylamin über 15 Minuten tropfenweise zugegeben. Während die Temperatur bei  $-55^{\circ}\text{C}$  gehalten wird, werden 4.20 g (17.0 mmol) der geschützten Aminosäure in 20 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach der Zugabe wird noch fünf Minuten bei  $-55^{\circ}\text{C}$  gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfritte filtriert und gut mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt, wobei weiterer Feststoff ausfällt, in Essigsäureethylester aufgenommen und nochmals filtriert. Das Filtrat wird erneut eingeeengt und an Kieselgel mit EE/Hexan 1:2 (v/v) chromatographiert. Das erhaltene orangefarbene Öl wird sofort weiter umgesetzt.

Bei  $0^{\circ}\text{C}$  werden 2.02 g (50.4 mmol) Kaliumhydrid in 80 ml THF vorgelegt. Über einen Zeitraum von 40 Minuten werden 8.00 ml (62.1 mmol) Diethylphosphit zugegeben und die entstandene Suspension gerührt bis die Gasentwicklung abgeklungen ist. Anschließend wird das in der vorangegangenen Reaktion hergestellte Bromid, gelöst in 20 ml THF, zugegeben und die Mischung noch eine Stunde bei  $0^{\circ}\text{C}$  und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Sofern nicht anders beschrieben wird die entstandene Suspension zwischen Diethylether und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die Etherphase wird dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 2N Salzsäure stufenweise angesäuert und jeweils mit Methylenchlorid extrahiert. Die Fraktionen werden mit TLC analysiert und die sauberen Fraktionen eingeeengt, wobei das Produkt als Öl anfällt.

*(S)-3-Diethylphosphonoacetyl-5-[(tert-butyldimethylsilyl)-hydroxymethyl]-N-methylpyrrolidin-2,4-dion (178)*

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Phosphono-Tetramsäuren werden 4.00 ml (51.0 mmol) Diketen in 40 ml Methylenchlorid, 2.48 ml (48.5 mmol) Brom in 20 ml

Methylenchlorid, 10.400 ml (74.7 mmol) Triethylamin sowie 4.20 g (17.0 mmol) Serinderivat **49** in 20 ml Methylenchlorid eingesetzt. Das durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EE/Hexan 1:2) gereinigte



Zwischenprodukt **177** wird dann mit 2.02 g (50.4 mmol) Kaliumhydrid in 80 ml THF und 8.00 ml (62.1 mmol) Diethylphosphit zur Reaktion gebracht. Die entstandene orangefarbene Suspension wird i. Vak. eingengt und anschließend in 100 ml Diethylether und 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Feststoff wird in wenig Diethylether digeriert und filtriert. Man erhält die Phosphono-Tetramsäure **178** als weissen Feststoff.

Ausbeute: 2.44 g (37%, über zwei Stufen)

Smp.: 213-216°C

Drehwert:  $[\alpha]_D = -28.8$  ( $c = 0.0077$ )

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 4.06\text{-}3.80$  (m, 6H, 7- $\text{H}_a$ , 7- $\text{H}_b$ , OEt); 3.75-3.50 (m, 3H, 5-H, 6- $\text{H}_a$ , 6- $\text{H}_b$ ); 2.96 (s, 3H, NMe); 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H, OEt); 0.89 (s, 9H,  $t\text{Bu}$ ); 0.05 (s, 6H, SiMe);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 193.0$  (C-4); 183.4 (C-2); 173.8; 173.3 (C-7); 103.4; 102.4 (C-3); 67.6; 66.5 (C-5); 64.7; 63.7 (C-6); 62.3 (OEt); 35.1; 33.9 (C-8,  $^1J_{\text{CP}} = 131.0$  Hz); 27.9 (NMe); 25.8 ( $t\text{Bu}$ ); 18.1 (Me); 16.2 (OEt); -5.5 (SiMe);

$^{31}\text{P-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 80.9 MHz;  $\delta = 28.92$  (Phosphonat);

UV: (Methanol),  $\lambda_{\text{max}}$  (A) = 246 (5.02), 277 (4.79), 300 (3.17);

CD: (Methanol),  $\lambda_{\text{max}}$  (A) = 237 (-1.06), 248 (-2.60), 270 (1.57), 313 (-0.67);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3435 (br); 2956 (m); 2930 (m); 2858 (m); 1676 (m); 1627 (vs); 1541 (m); 1462 (s); 1390 (w); 1252 (m); 1163 (w); 1105 (w); 1031 (s); 970 (m); 855 (m); 837 (m); 778 (m);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 481 (25),  $[\text{M}+2\text{Na}]^+$ ; 480 (100),  $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$ ; 422 (4); 400 (8); 348 (5); 302 (4); 127 (3); 125 (4); 111 (7); 97 (10); 85 (8); 75 (77);

HRMS: gef.: 480.1560 ber.: 480.1560  $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$

gef.: 378.1133 ber.: 378.1138  $[\text{M-Bu}]^+$

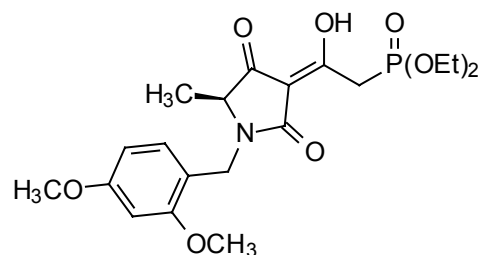
EA: gef.: C 44.36 H 7.23 N 2.87



ber.:	C 44.26	H 6.81	N 2.87	$C_{18}H_{32}NNa_2O_7PSi$
$C_{18}H_{34}NO_7PSi$	(435.53)	freie Tetramsäure		
$C_{18}H_{32}NNa_2O_7PSi$	(479.49)	Di-Natrium-Salz		

*(S)*-3-Diethylphosphonoacetyl-5-methyl-N-(2',4'-dimethoxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (**179**)

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Phosphono-Tetramsäuren werden 0.47 ml (6.00 mmol) Diketen in 40 ml Methylenchlorid, 0.29 ml (5.60 mmol) Brom in 20 ml Methylenchlorid, 1.17 (8.40 mmol) Triethylamin sowie



1.00 g (4.00 mmol) Alaninderivat **170** in 20 ml Methylenchlorid eingesetzt. Das durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EE/Hexan 1:2) gereinigte Zwischenprodukt wird dann mit 0.68 g (6.00 mmol) Kaliumhydrid in 20 ml THF und 0.81 ml (6.20 mmol) Diethylphosphit umgesetzt.

Ausbeute: 0.75 g (41%)

Drehwert:  $[\alpha]_D = -3.30$  ( $c = 0.031$ )

$^1H$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta = 7.18$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 3'-H); 6.44 (m, 2H, 5'-H, 6'-H); 4.92 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, 7'-H<sub>a</sub>); 4.26 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, 7'-H<sub>b</sub>); 4.15 (m, 4H, OEt); 3.80 (s, 6H, OMe); 3.65 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H, 5-H); 3.58 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, 7-H<sub>a</sub>); 3.50 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, 7-H<sub>b</sub>); 1.34 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, 6-H); 1.31 (m, 6H, OEt);

$^{13}C$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta = 195.1$  (C-4); 177.8 (C-2); 172.1 (C-7); 161.4; 158.9; 131.7; 116.3; 104.9 (arom. C); 102.2 (C-3); 98.9 (arom. C); 63.2 (OEt); 60.8 (C-5); 55.8 (OMe); 38.2 (C-7'); 32.2 (C-8,  $^1J_{CP} = 133.0$  Hz); 16.6 (OEt); 14.6 (C-6);

$^{31}P$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 80.9 MHz;  $\delta = 22.55$ ;

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3436 (br); 2977 (m); 2935 (m); 2838 (m); 1671 (m); 1618 (s); 1539 (w); 1508 (m); 1457 (s); 1398 (w); 1367 (w); 1292 (m) 1262 (m); 1209 (s); 1032 (s); 971 (m); 834 (w);

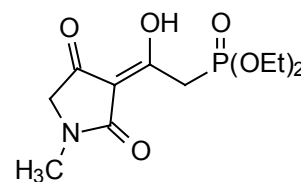
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 442 (8),  $[M+H]^+$ ; 441 (38),  $[M]^+$ ; 427 (9); 426 (3); 304 (7); 303 (14); 288 (4); 276 (3); 262 (19); 192 (15); 179 (5); 166 (40); 152 (11); 151 (100); 137 (4); 123 (5); 121 (18); 91 (4);

HRMS: gef.: 441.1549 ber.: 441.1553  $[M]^+$

$C_{20}H_{28}NO_8P$  (441.42)

### 3-Diethylphosphonoacetyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**176**)

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Phosphono-Tetramsäuren werden 5.00 ml (63.7 mmol) Diketen in 40 ml Methylenchlorid, 3.04 ml (59.5 mmol) Brom in 10 ml Methylenchlorid, 12.44 ml (89.3 mmol) Triethylamin sowie 4.96 g



(42.5 mmol) *N*-Methyl-*L*-glycinethylester in 16 ml Methylenchlorid eingesetzt. Das durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EE/Hexan 1:2) gereinigte Zwischenprodukt wird dann mit 1.35 g (33.7 mmol) Kaliumhydrid in 18 ml THF und 4.54 ml (35.1 mmol) Diethylphosphit umgesetzt.

Ausbeute: 3.16 g (71%)

$^1H$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta$  = 4.17 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, OEt); 4.15 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, OEt); 3.75 (s, 2H, 7-H); 3.57 (s, 1H, 5- $H_a$ ); 3.49 (s, 1H, 5- $H_b$ ); 3.02 (s, 3H, NMe); 1.32 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, OEt); 1.31 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, OEt);

$^{13}C$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 190.7 (C-4); 176.7 (C-2); 172.9 (C-6); 102.9 (C-3); 62.8 (OEt); 57.7 (C-5); 32.1 (C-7,  $^1J_{CP}$  = 130.0 Hz); 28.5 (NMe); 16.2 (OEt);

$^{31}P$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 80.9 MHz;  $\delta$  = 59.77;

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3447 (br); 2984 (s); 2931 (s); 1715 (s); 1658 (s); 1651 (s); 1644 (s); 1633 (s); 1497 (m); 1453 (m); 1394 (m); 1252 (s); 1166 (m); 1124 (w); 1098 (w); 1050 (m); 1023 (s); 994 (m); 973 (m); 829 (w); 780 (w); 743 (w); 666 (w); 634 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 291 (26),  $[M]^+$ ; 246 (4); 218 (5); 192 (3); 181 (3); 179 (5); 155 (11); 152 (12); 140 (8); 125 (22); 113 (6); 108 (5); 97 (10); 44 (5);

HRMS: gef.: 291.0865 ber.: 291.0872  $[M]^+$

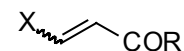
$C_{11}H_{18}NO_6P$  (291.24)

## 11.6 Darstellung der Stannyl- und Iodverbindungen

### 11.6.1 C<sub>3</sub>-Bausteine

X = SnBu<sub>3</sub>, I

R = OEt, OtBu, OH, H



#### (Z)- und (E)-Ethyl-3-(tri-*n*-butylstannyl)-2-propenoat (**188**)

Eine Mischung von 3.87 g (39.5 mmol) Propiolsäureethylester (**187**), 12.1 g (41.4 mmol) Tri-*n*-butylzinnhydrid und 0.68 g (4.10 mmol) AIBN zwei Stunden lang auf 55°C erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Bei der anschließenden Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan) erhält man zunächst das (Z)-Isomer (8.25 g, 35%) und danach bei Elution mit Hexan/EE 19:1 (v/v) das (E)-Isomer (11.45 g, 50%).

#### (Z)-**188** :

DC: R<sub>f</sub> = 0.20 (Hexan)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz; δ = 7.15 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, 2-H), 6.73 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, 3-H), 4.21 (2H, q, 7.1 Hz, OEt), 1.60-0.80 (30H, m, *n*Bu, OEt)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 75.5 MHz; δ = 167.7 (C-1); 157.0 (C-2); 135.4 (C-3); 60.4 (OEt); 29.1; 27.3; 13.7; 11.0 (*n*Bu); 14.3 (OEt);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = (2957 (s); 2922 (s); 2872 (m); 2854 (m); 1712 (s); 1464 (w); 1368 (m); 1336 (s); 1203 (vs); 1143 (w); 1072 (w); 1031 (m); 960 (w); 824 (m); 671 (w);

MS: (EI); *m/z* (%) = 333 (100), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 331 (73), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 329 (40), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 305 (14); 303 (11); 301 (6); 219 (9); 217 (7); 215 (4); 191 (12); 189 (9); 187 (5); 179 (6); 177 (8); 175 (7); 137 (4); 121 (5);

C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Sn (389.17)

#### (E)-**188**:

DC: R<sub>f</sub> = 0.20 (Hexan/EE 19:1 (v/v))

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz;  $\delta$  = 7.73 (1H, d,  $J$  = 19.4 Hz, 2-H), 6.29 (1H, d,  $J$  = 19.4 Hz, 3-H), 4.20 (2H, q, 7.1 Hz, OEt), 1.60-0.80 (30H, m, *n*Bu, OEt)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 75.5 MHz;  $\delta$  = 164.8 (C-1); 152.3 (C-2); 136.4 (C-3); 60.3 (OEt); 28.9; 27.2; 13.6; 9.6 (*n*Bu); 14.2 (OEt);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = (2957 (s); 2927 (s); 2872 (m); 2854 (m); 1725 (s); 1464 (w); 1366 (m); 1262 (s), 1208 (vs); 1154 (m); 1072 (w); 1037 (m); 997 (m); 864 (m); 692 (m);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 333 (100), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 331 (73), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 329 (40), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 291 (11); 289 (11); 280 (12); 277 (70); 275 (51); 273 (30); 235 (11); 221 (57); 219 (47); 217 (30); 179 (24); 177 (28); 175 (20);

C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Sn (389.17)

#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Aldehyden aus Estern<sup>[72]</sup>

27.5 ml (41.3 mmol) DIBAL (1.5 M in Toluol) werden bei -78°C langsam zu einer Lösung von 13.7 mmol des Esters in Toluol (100 ml) getropft. Die Lösung wird 2-3 Stunden bei -78°C gerührt. Vorsichtig werden 15 ml Wasser zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt, wobei eine gelatineartige Mischung entsteht, die zu einer gerührten Suspension von NaHCO<sub>3</sub> (50 g) und MgSO<sub>4</sub> (50 g) in Essigsäureethylester (500 ml) gegossen wird. Die Suspension wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Allylalkohol erhalten. Das Produkt wird in Methylenchlorid (500 ml) aufgenommen und mit MnO<sub>2</sub> (14.9 g, 171 mmol) versetzt. Nach 10-12 Stunden Rühren wird der Feststoff über Celite abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/EE 95:5 (v/v), soweit nicht anders angegeben) erhält man den Aldehyd in 50-90% Ausbeute.

#### (*E*)-3-Tri-*n*-butylstannyl-2-propenal (**59**)

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Aldehyden aus Estern werden 1.00 g (2.57 mmol) (*E*)-**188** in 20 ml Toluol mit 5.16 ml (7.75 mmol) DIBAL umgesetzt. Die Oxidation erfolgt in 100 ml Methylenchlorid mit 2.80 g (32.1 mmol) MnO<sub>2</sub> in 16 Stunden.

Ausbeute: 630 mg (71%)

DC:	$R_f = 0.20$ (Hexan/EE 19:1 (v/v))
$^1\text{H-NMR}$ :	$\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz; $\delta = 9.41$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 1-H); 7.79 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H, 3-H); 6.62 (dd, $J = 19.1$ Hz, 7.5 Hz, 1H, 2-H); 1.55-0.87 (m, 27H, <i>n</i> Bu);
$^{13}\text{C-NMR}$ :	$\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz; $\delta = 193.7$ (C-1); 163.2 (C-3); 147.6 (C-2); 28.9; 27.2; 13.6; 9.8 <i>n</i> Bu);
IR:	Film; $\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2958 (s); 2926 (s); 2872 (m); 2853 (m); 1693 (vs); 1464 (m); 1418 (w); 1377 (m); 1279 (w); 1250 (w); 1190 (m); 1073 (s); 1006 (m); 991 (m); 875 (m); 666 (m);
MS:	(EI); $m/z$ (%) = 289 (100), $[\text{M-Bu}]^+$ ( $^{120}\text{Sn}$ ); 287 (73), $[\text{M-Bu}]^+$ ( $^{118}\text{Sn}$ ); 285 (37), $[\text{M-Bu}]^+$ ( $^{116}\text{Sn}$ ); 237 (14); 235 (17); 233 (84); 231 (61); 229 (34); 181 (10); 179 (20); 177 (62); 175 (55); 173 (31); 145 (7); 121 (15); 119 (13); 117 (7); 57 (6);
$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{OSn}$	(345.11)

*(E)*-3-Iod-propensäure (**199**)<sup>[165]</sup>

1.40 g (20.0 mmol) Propiolsäure (**198**) und 4.5 ml (20.0 mmol) Iodwasserstoffsäure (57-proz. wässrige Lösung) 16 Stunden lang bei 130°C am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung wird die Reaktionslösung mit 2N HCl verdünnt, der ausgefallene Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält **199** als kristallinen Feststoff.

Ausbeute:	3.20 g (75%)
Smp.:	145.4°C
$^1\text{H-NMR}$ :	$\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz; $\delta = 8.07$ (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, 2-H); 6.89 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, 3-H);
$^{13}\text{C-NMR}$ :	$\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz; $\delta = 168.3$ (C-1); 135.7 (C-2); 102.7 (C-3);
IR:	Film; $\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432 (br); 3063 (s); 2672 (w); 25.40 (w); 1665 (s); 1582 (m); 1430 (s); 1285 (s); 1248 (w); 1211 (w); 1181 (w); 1146 (w); 962 (s); 926 (m);
MS:	(EI); $m/z$ (%) = 199 (3), $[\text{M+H}]^+$ ; 198 (100), $[\text{M}]^+$ ; 181 (11); 153 (10); 152 (3); 128 (8); 127 (21); 71 (20); 45 (9);
$\text{C}_3\text{H}_3\text{IO}_2$	(197.96)

*(E)*-tert-Butyl-3-iodo-propenoat (**63**)

In 20 ml Methylenchlorid werden 1.00 g (5.00 mmol) der Säure **199**, 6.75 ml (50.0 mmol) *tert*-Butylacetat und 0.1 ml Trifluorsulfonsäure als Katalysator für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Alle organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man das Produkt als gelbliches Öl.

Ausbeute: 1.03 g (81%)

DC:  $R_f = 0.73$  (Chloroform/Methanol 20:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.17$  (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, 2-H); 6.86 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, 3-H); 1.48 (s, 9H, *OtBu*);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 163.4$  (C-1); 138.3 (C-2); 97.9 (C-3); 81.5; 28.0 (*OtBu*);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2978 (m); 2932 (m); 1714 (s); 1592 (s); 1456 (w); 1393 (m); 1368 (s); 1301 (s); 1258 (w); 1228 (m); 1171 (s); 1140 (s); 948 (m); 852 (m); 759 (w); 689 (w); 677 (w); 627 (w);

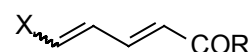
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 255 (1.73),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 254 (0.44),  $[\text{M}]^+$ ; 239 (2); 199 (23); 181 (96); 153 (13); 127 (9); 57 (100); 56 (59); 43 (8);

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{I}$  (254.06)

**11.6.2 C<sub>5</sub>-Bausteine**

X =  $\text{SnBu}_3$ , I

R = *OE*t, *OtBu*, H

**Allgemeine Vorschrift für Horner-Wittig-Emmons-Reaktionen mit Phosphonoacetat**

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0.71 g (2.70 mmol) des Phosphonats in 2.7 ml THF werden 0.67 ml DMPU (5.55 mmol) und anschließend 1.04 ml *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 2.60 mmol) gegeben. Nach 20 Minuten Rühren wird die Lösung auf -78°C abgekühlt. Eine Lösung des Aldehyds (1.50 mmol) in 2.7 ml THF wird langsam zugetropft und

Reaktionslösung für 3-4 Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit ges. Ammoniumchloridlösung gequenchet und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

*(2E,4E)-Ethyl-5-(tri-n-butylstannyl)-2,4-pentadienoat (189)*

Nach der allgemeinen Vorschrift für Horner-Wittig-Emmons-Reaktionen werden 0.56 g (2.70 mmol) Aldehyd **59** mit 0.61 g (2.70 mmol) Phosphonat **92**, 0.67 ml (5.55 mmol) DMPU und 1.70 ml (2.60 mmol) *n*BuLi umgesetzt und 4.5 Stunden gerührt. Das Produkt wird nach Chromatographie als leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 460 mg (74%)

DC:  $R_f = 0.18$  (Hexan/EE 39:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.21$  (dd,  $J = 15.4$  Hz, 10.4 Hz, 1H, 3-H); 6.84 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H, 5-H); 6.68 (dd,  $J = 18.7$  Hz, 10.4 Hz, 1H, 4-H); 5.83 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, 2-H); 4.23 (q,  $J = 7.15$  Hz, 2H, OEt); 1.60-0.90 (m, 30H, OEt, *n*Bu);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 164.0$  (C-1); 147.2 (C-5); 146.3 (C-3); 144.2 (C-4); 119.9 (C-2); 60.3 (OEt); 29.4; 27.6 (*n*Bu); 14.7 (OEt); 14.1; 10.0 (*n*Bu);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2957 (s); 2927 (s); 2872 (m); 2853 (m); 1718 (vs); 1626 (m); 1559 (w); 1464 (w); 1294 (m); 1274 (m); 1211 (s); 1151 (s); 1101 (m); 1007 (m); 872 (w); 786 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 359 (100),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{120}\text{Sn}$ ); 357 (75),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{118}\text{Sn}$ ); 355 (39),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{116}\text{Sn}$ ); 303 (40); 301 (29); 299 (16); 291 (10); 289 (8); 287 (4); 247 (40); 245 (31); 243 (18); 179 (4); 177 (5); 175 (4); 165 (8); 163 (6);

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Sn}$  (415.20)

*(2E,4E)-tert-Butyl-5-(tri-n-butylstannyl)-2,4-pentadienoat (192)*

Nach der allgemeinen Vorschrift für Horner-Wittig-Emmons-Reaktionen werden 1.02 g (2.96 mmol) Aldehyd **59** mit 1.12 g (4.44 mmol) Phosphonat **191**, 1.32 ml (10.8 mmol)

DMPU und 2.05 ml (5.15 mmol) *n*BuLi umgesetzt und über Nacht gerührt. Das Produkt wird nach Chromatographie als leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 0.64 g (48%)

DC:  $R_f = 0.41$  (Hexan/EE 19:1 (v/v))

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.21$  (dd,  $J = 15.4$  Hz, 10.4 Hz, 1H, 3-H); 6.84 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H, 5-H); 6.68 (dd,  $J = 18.7$  Hz, 10.4 Hz, 1H, 4-H); 5.83 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, 2-H); 1.60-0.90 (m, 36H, *Ot*Bu, *n*Bu);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 166.7$  (C-1); 146.1 (C-5); 145.3 (C-3); 144.4 (C-4); 121.9 (C-2); 80.1 (*Ot*Bu); 29.1 (*n*Bu); 28.2 (*Ot*Bu); 27.2; 13.7; 10.7 (*n*Bu);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3409 (w); 2958 (s); 2928 (s); 2872 (m); 2854 (m); 1711 (s); 1626 (w); 1552 (w); 1456 (w); 1391 (w); 1367 (m); 1341 (w); 1273 (m); 1221 (w); 1144 (s); 1099 (w); 1073 (w); 1007 (w); 978 (w); 871 (m); 682 (m);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 387 (100),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{120}\text{Sn}$ ); 385 (59),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{118}\text{Sn}$ ); 383 (24),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{116}\text{Sn}$ ); 331 (97); 329 (75); 327 (46); 313 (11); 291 (17); 289 (13); 275 (22); 251 (34); 235 (10);

$\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Sn}$  (443.26)

#### Allgemeine Vorschrift für den Iod-Zinn-Austausch

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Stannans (1.00 mmol) in 10 ml Methylenchlorid wird langsam eine Lösung von 0.25 g (1.00 mmol) Iod in 8 ml Methylenchlorid zugetropft, bis die Farbe gerade nicht mehr verschwindet. Es werden jeweils 5 ml ges. Kaliumfluoridlösung und ges. Natriumthiosulfatlösung zugegeben und die Mischung 25 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

#### (2E,4E)- und (2E,4Z)-Ethyl-5-iodo-2,4-pentadienoat (**194**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für den Iod-Zinn-Austausch werden 0.50 g (1.20 mmol) Stannan **189** in 12 ml Methylenchlorid mit 0.30 g (1.20 mmol) Iod in 10 ml Methylenchlorid



umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel liefert das Produkt, das als Gemisch der beiden Isomeren vorliegt.

Ausbeute: 0.22 g (73%)

DC:  $R_f = 0.18$  (Hexan/EE 39:1 (v/v))

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3055 (w); 2982 (m); 2932 (m); 1712 (s); 1674 (s); 1626 (s); 1563 (w); 1440 (w); 1387 (m); 1367 (w); 1316 (m); 1271 (s); 1211 (m); 1157 (s); 1117 (m); 1093 (m); 1035 (m); 990 (m); 870 (w); 685 (w); 659 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 252 (9),  $[\text{M}]^+$ ; 207 (4),  $[\text{M-OEt}]^+$ ; 179 (10),  $[\text{M-CO}_2\text{Et}]^+$ ; 127 (6); 125 (12); 97 (100); 83 (3); 81 (5); 79 (7); 70 (4); 69 (17); 57 (4); 52 (61); 51.0 (37); 50 (22); 44 (7); 41 (29);

**(*E,E*)-194 :**

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.15 (m, 2H, 3-H, 4-H); 6.92 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H, 5-H); 5.91 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, 2-H); 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, OEt); 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta$  = 166.5 (C-1); 143.1; 142.9 (C-3, C-4); 121.7 (C-2); 89.4 (C-5); 60.6; 14.2 (OEt);

**(*E,Z*)-194 :**

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.40 (dd,  $J = 15.4$  Hz, 10.4 Hz, 1H, 3-H); 6.89 (dd,  $J = 10.4$  Hz, 7.8 Hz, 1H, 4-H); 6.82 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 5-H); 6.12 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, 2-H); 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta$  = 166.5 (C-1); 143.0 (C-3); 136.6 (C-4); 125.7 (C-2); 91.8 (C-5); 60.6; 14.2 (OEt);

$\text{C}_7\text{H}_9\text{IO}_2$  (252.05)

**(2*E*,4*E*)- und (2*E*,4*Z*)-tert-Butyl-5-iodo-2,4-pentadienoat (196)**

Nach der allgemeinen Vorschrift für den Iod-Zinn-Austausch werden 0.27 g (0.61 mmol) Stannan **192** in 6 ml Methylenchlorid mit 0.15 g (0.61 mmol) Iod in 5 ml Methylenchlorid umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel liefert das Produkt, das als Gemisch der beiden Isomeren vorliegt.

Ausbeute: 130 mg (76%)

DC:  $R_f = 0.28$  (Hexan/EE 39:1 (v/v))

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3401 (w); 3067 (w); 2978 (m); 2931 (m); 1709 (s); 1627 (s); 1564 (w); 1477 (w); 1455 (w); 1392 (w); 1368 (m); 1318 (s); 1283 (m); 1259 (m); 1221 (w); 1147 (s); 1071 (w); 1039 (w); 983 (m); 871 (w); 849 (w); 782 (w); 768 (w); 678 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 280 (22), [M]<sup>+</sup>; 225 (35); 224 (100); 208 (5); 207 (91); 179 (24); 153 (3); 127 (3); 107 (3); 98 (8); 97 (57); 69 (5); 57 (74); 56 (19); 52 (30); 51 (13); 50 (13); 43 (4);

**(*E,E*)-196:**

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.14 (dd,  $J$  = 14.6 Hz, 10.4 Hz, 1H, 3-H); 7.04 (dd,  $J$  = 15.4 Hz, 11.4 Hz, 1H, 4-H); 6.86 (m, 1H, 5-H); 5.82 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, 2-H); 1.50 (s, 9H, *t*Bu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz;  $\delta$  = 166.8 (C-1); 143.1; 141.9 (C-3, C-4); 123.7 (C-2); 88.5 (C-5); 80.85 (*Ot*Bu); 28.1 (Me);

**(*E,Z*)-196 :**

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.33 (dd,  $J$  = 14.7 Hz, 9.8 Hz, 1H, 3-H); 6.87 (dd,  $J$  = 10.4 Hz, 7.8 Hz, 1H, 4-H); 6.77 (dd,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, 5-H); 6.06 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, 2-H); 1.50 (s, 9H, *t*Bu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz;  $\delta$  = 166.8 (C-1); 142.1 (C-3); 136.6 (C-4); 127.7 (C-2); 91.1 (C-5); 80.85 (*Ot*Bu); 28.1 (Me);

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>I (280.11)

**(2*E*,4*E*)-5-(Tri-*n*-butylstannyl)-2,4-pentadienal (200)**

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Aldehyden aus Estern werden 0.83 g (2.0 mmol) Ester **189** in 16 ml Toluol mit 6.1 ml (6.1 mmol) DIBAL (1 M in Toluol) umgesetzt. Die Oxidation erfolgt in 40 ml Methylenchlorid mit 2.22 g (25.2 mmol) MnO<sub>2</sub> in 16 Stunden.

Ausbeute: 0.55 g (75%)

DC:  $R_f = 0.27$  (Hexan/EE 19:1 (v/v))

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz;  $\delta$  = 9.57 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, 1-H); 7.02 (d,  $J$  = 18.7 Hz, 1H, 5-H); 7.00 (dd,  $J$  = 15.1 Hz, 10.0 Hz, 1H, 3-H); 6.80 (dd,  $J$  = 10.0 Hz, 18.7 Hz, 1H, 4-H); 6.07 (dd,  $J$  = 15.1 Hz, 7.9 Hz, 1H, 2-H); 1.52-0.89 (m, 27H, *n*Bu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz;  $\delta$  = 194.4 (C-1); 153.5 (C-3); 151.4 (C-5); 144.2 (C-4); 130.0 (C-2); 29.0; 27.2; 13.7; 9.7 (*n*Bu);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956 (s); 2926 (s); 2871 (m); 2853 (m); 1687 (vs); 1614 (m); 1464 (m); 1376 (w); 1340 (w); 1291 (w); 1250 (w); 1177 (w); 1119 (m); 1073 (w); 1012 (m); 993 (w); 960 (w); 874 (w); 675 (m);

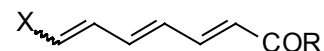
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 315 (100), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 313 (73), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 311 (41), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 263 (15); 261 (12); 259 (87); 257 (69); 255 (40); 207 (17); 205 (14); 203 (81); 201 (75); 199 (47); 177 (16); 175 (14); 173 (18); 171 (11); 145 (14); 121 (20); 120 (11); 119 (15); 81 (41);

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>OSn (371.15)

### 11.6.3 C<sub>7</sub>-Bausteine

X = SnBu<sub>3</sub>, I

R = OEt, *O*tBu



#### (2E, 4E, 6E)-Ethyl-7-(tri-*n*-butylstannyl)-2,4,6-heptatrienoat (**190**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Horner-Wittig-Emmons-Reaktionen werden 0.68 g (1.84 mmol) Aldehyd **200** mit 0.68 ml (3.32 mmol) Phosphonat **92**, 0.83 ml (6.81 mmol) DMPU und 1.28 ml (3.20 mmol) *n*BuLi umgesetzt und 2.5 Stunden gerührt. Das Produkt fällt nach der Chromatographie als gelbliches Öl an.

Ausbeute: 0.55 g (67%)

DC:  $R_f$  = 0.28 (Hexan/EE 19:1 (v/v))

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.30 (dd,  $J$  = 15.0 Hz, 11.2 Hz, 1H, 3-H); 6.63 (dd,  $J$  = 18.7 Hz, 9.3 Hz, 1H, 6-H); 6.57 (d,  $J$  = 18.7 Hz, 1H, 7-H); 6.49 (dd,  $J$  = 14.3 Hz, 9.6 Hz, 1H, 5-H); 6.25 (dd,  $J$  = 14.3 Hz, 11.2 Hz, 1H, 4-H); 5.89 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H, 2-H); 4.21 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, OEt); 1.55-0.88 (m, 30H, *n*Bu, OEt);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz;  $\delta$  = 168.0 (C-1); 146.8 (C-6); 145.7 (C-3); 143.9 (C-5); 143.1 (C-7); 129.6 (C-4); 122.2 (C-2); 61.3; 15.3 (OEt); 30.1; 28.3; 14.7; 10.6 (*n*Bu);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957 (s); 2927 (s); 2872 (m); 2853 (m); 1715 (s); 1622 (s); 1548 (w); 1463 (m); 1366 (m); 1325 (m); 1305 (m); 1242 (s); 1201 (m); 1155 (m); 1130 (s); 1098 (w); 1072 (w); 1044 (w); 1008 (m); 960 (w); 874 (w);

MS: (EI); *m/z* (%) = 385 (100), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 383 (74), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 381 (37), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 329 (18); 327 (13); 325 (7); 273 (15); 271 (13); 269 (10); 235 (7); 179 (20); 177 (20); 175 (13); 165 (26); 163 (20); 161 (12); 121 (13); 119 (10); 117 (8); 91 (10); 79 (14); 77 (10);

C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>Sn (441.24)

(2E,4E,6E)-tert-Butyl-7-(tri-*n*-butylstannyl)-2,4,6-heptatrienoat (**193**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Horner-Wittig-Emmons-Reaktionen werden 0.89 g (2.40 mmol) Aldehyd **200** mit 1.20 g (4.44 mmol) Phosphonat **191**, 1.32 ml DMPU und 2.05 ml *n*BuLi umgesetzt und 2.5 Stunden gerührt. Das Produkt fällt nach der Chromatographie als gelbliches Öl an.

Ausbeute: 0.65 g (58%)

DC: *R<sub>f</sub>* = 0.57 (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.22 (dd, *J* = 15.0 Hz, 11.2 Hz, 1H, 3-H); 6.62 (dd, *J* = 18.7 Hz, 9.3 Hz, 1H, 6-H); 6.54 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H, 7-H); 6.49 (dd, *J* = 14.3 Hz, 9.6 Hz, 1H, 5-H); 6.25 (dd, *J* = 14.3 Hz, 11.2 Hz, 1H, 4-H); 5.89 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 2-H); 1.55-0.88 (m, 36H, *n*Bu, *Ot*Bu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz;  $\delta$  = 168.0 (C-1); 146.8 (C-6); 145.7 (C-3); 143.9 (C-5); 143.1 (C-7); 129.6 (C-4); 122.2 (C-2); 80.3 (*Ot*Bu); 29.3 (*n*Bu); 28.2 (*Ot*Bu); 27.6; 14.7; 10.6 (*n*Bu);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957 (s); 2926 (s); 2872 (m); 2853 (m); 1709 (s); 1622 (s); 1460 (m); 1417 (w); 1392 (w); 1367 (m); 1331 (w); 1309 (m); 1244 (m); 1157 (s); 1131 (s); 1071 (w); 1053 (w); 1003 (m); 881 (w); 856 (w); 768 (w); 733 (w); 659 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 413 (79),  $[M-Bu]^+$  ( $^{120}\text{Sn}$ ); 411 (56),  $[M-Bu]^+$  ( $^{118}\text{Sn}$ ); 409 (33),  $[M-Bu]^+$  ( $^{116}\text{Sn}$ ); 357 (24); 355 (18); 353 (11); 301 (11); 291 (14); 289 (13); 251 (43); 249 (33); 177 (51); 121 (26); 57 (44); 41 (100);

$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Sn}$  (469.30)

*(2E,4E,6E)- und (2E,4E,6Z)-Ethyl-7-iodo-2,4,6-heptatrienoat (195)*

Nach der allgemeinen Vorschrift für den Iod-Zinn-Austausch werden 0.30 g (0.68 mmol) Stannan **190** in 10 ml Methylenchlorid mit 0.25 g (0.68 mmol) Iod in 8 ml Methylenchlorid umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel liefert das Produkt, das als Gemisch der beiden Isomeren vorliegt.

Ausbeute: 0.17 g (90%)

DC:  $R_f$  = 0.15 (Hexan/EE 19:1 (v/v))

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2980 (m); 2929 (m); 2871 (m); 1711 (vs); 1624 (s); 1552 (s); 1391 (w); 1366 (m); 1329 (m); 1298 (s); 1282 (s); 1201 (m); 1157 (m); 1134 (s); 1036 (m); 999 (s); 963 (w); 884 (w); 844 (w); 727 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 279 (9),  $[M+H]^+$ ; 278 (90),  $[M]^+$ ; 233 (38); 205 (10); 151 (25); 127 (8); 128 (3); 127 (8); 124 (4); 123 (56); 116 (6); 106 (59); 95 (20); 94 (6); 91 (4); 79 (100); 78 (93); 77(59); 67 (12); 66 (11); 53 (5); 52 (23); 51 (30);

*(E,E,E)-195 :*

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.26 (dd,  $J$  = 15.3 Hz, 11.4 Hz, 1H, 3-H); 7.15 (dd,  $J$  = 14.2 Hz, 11.4 Hz, 1H, 6-H); 6.67 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, 7-H); 6.45 ( $J$  = 14.7 Hz, 11.4 Hz, 1H, 5-H); 6.34 (dd,  $J$  = 11.4 Hz, 14.7 Hz, 1H, 4-H); 5.99 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, 2-H); 4.20 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, OEt); 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta$  = 167.8 (C-1); 144.5; 143.3; 138.9; 130.2; 122.9; 84.5 (C-7); 60.5 (OEt); 14.3 (OEt);

*(E,E,Z)-195 :*

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.39 (dd,  $J$  = 15.3, 11.4 Hz, 1H, 3-H); 6.86 (dd,  $J$  = 10.4 Hz, 7.6 Hz, 1H, 6-H); 6.71 (dd,  $J$  = 14.7, 10.4 Hz, 1H, 5-H); 6.59 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 7-H); 6.58 (dd,  $J$  = 11.4 Hz, 14.7 Hz, 1H, 4-H); 6.01 (d,

$J = 15.3$  Hz, 1H, 2-H); 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 167.8$  (C-1); 143.5; 139.4; 137.6; 133.8; 123.2; 87.5 (C-7); 60.5 (OEt); 14.3 (OEt);

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IO}_2$  (278.09)

*(2E,4E,6E)- und (2E,4E,6Z)-tert-Butyl-7-iodo-2,4,6-heptatrienoat (197)*

Nach der allgemeinen Vorschrift für den Iod-Zinn-Austausch werden 0.33 g (0.69 mmol) Stannan **193** in 10 ml Methylenchlorid mit 0.17 g (0.69 mmol) Iod in 8 ml Methylenchlorid umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel liefert das Produkt, das als Gemisch der beiden Isomeren vorliegt.

Ausbeute: 0.16 g (75%)

DC:  $R_f = 0.44$  ( $\text{CHCl}_3$ )

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2977 (m); 2928 (m); 2870 (w); 2853 (w); 1704 (s); 1624 (s); 1552 (m); 1477 (w); 1454 (w); 1391 (w); 1367 (m); 1335 (m); 1299 (s); 1282 (s); 1247 (s); 1131 (vs); 1149 (vs); 998 (s); 884 (w); 851 (w); 767 (w); 725 (w); 688 (w); 645 (w); 616 (m);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 306 (10),  $[\text{M}]^+$ ; 251 (8); 250 (99); 234 (4); 233 (54); 205 (8); 127 (6); 124 (8); 123 (100); 106 (25); 105 (20); 95 (12); 80 (5); 79 (84); 78 (54); 77 (41); 67 (6); 57 (57); 56 (3); 52 (12); 51 (14);

*(E,E,E)-197:*

$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.12$  (dd,  $J = 14.8, 11.4$  Hz, 1H, 3-H); 7.11 (dd,  $J = 14.8$  Hz, 10.6 Hz, 1H, 6-H); 6.60 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, 7-H); 6.39 ( $J = 14.9$  Hz, 10.9 Hz, 1H, 5-H); 6.28 (dd,  $J = 14.9$  Hz, 11.2 Hz, 1H, 4-H); 5.89 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, 2-H); 1.50 (s, 9H, OtBu);

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 166.1$  (C-1); 144.5 (C-6); 142.2 (C-3); 138.4 (C-5); 130.4 (C-4); 124.9 (C-2); 84.0 (C-7); 80.5 (OtBu); 28.1 (OtBu);

*(E,E,Z)-197:*

$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.24$  (dd,  $J = 15.3$  Hz, 11.1 Hz, 1H, 3-H); 6.81 (dd,  $J = 10.1$  Hz, 7.8 Hz, 1H, 6-H); 6.3 (dd,  $J = 15.0$  Hz, 10.3 Hz, 1H, 5-H); 6.53 (d,

$J = 8.1$  Hz, 1H, 7-H); 6.52 (dd,  $J = 14.5$  Hz, 11.4 Hz, 1H, 4-H); 5.91 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, 2-H); 1.50 (s, 9H, OtBu);

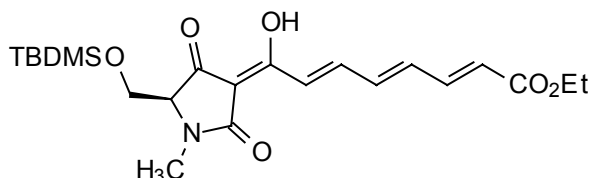
$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 165.9$  (C-1); 142.4 (C-3); 138.7 (C-5); 137.7 (C-6); 133.9 (C-4); 125.2 (C-2); 87.0 (C-7); 80.5 (OtBu); 28.1 (OtBu);

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{IO}_2$  (306.14)

## 11.7 HWE-Reaktionen mit Phosphono-Tetramsäuren

(S)-(2'E,4'E,6'E)-3-(7'-Carboxyethyl-2',4',6'-heptatrienoyl)-5-[(tert-butyldimethylsilyl)-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**180**)

In 20 ml THF werden 0.50 g (1.05 mmol) Phosphono-Tetramsäure **178** unter Rühren gelöst und anschließend bei 0°C 0.25 g (2.20 mmol) Kalium-*tert*-butanolat zugege-



ben. Nach 40 Minuten Rühren werden langsam 0.17 g (0.85 mmol) Aldehyd **149** in 10 ml THF zugegeben. Nach 10 Minuten wird die Reaktionsmischung zwischen je 20 ml Methylenchlorid und 1 M  $\text{H}_3\text{PO}_4$  verteilt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Methylenchlorid gewaschen. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, erneut mit Methylenchlorid gewaschen, anschließend basisch gemacht und nochmals mit Methylenchlorid gewaschen. Alle organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittel wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 215.0 mg (57%)

Smp.: 148.4°C

HPLC:  $R_t = 20.9$  Min. (von 40% auf 95% Acetonitril in 30 Min.)

Drehwert:  $[\alpha]_D = -11.64$  ( $c = 0.0014$ )

$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.52$  (dd;  $J = 15.4$  Hz, 11.0 Hz, 1H, 9-H); 7.38 (dd,  $J = 15.4$  Hz, 11.0 Hz, 1H, 12-H); 7.30 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, 8-H); 6.80 (dd,  $J = 15.1$  Hz, 11.4 Hz, 1H, 10-H); 6.72 (dd, 15.1 Hz, 10.7 Hz, 1H, 11-H); 6.08

(d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, 13-H); 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, OEt); 3.99 (d,  $J = 3.3$  Hz, 2H, 6-H); 3.74 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H, 5-H); 3.08 (s, 3H, NMe); 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OEt); 0.83 (s, 9H, *t*Bu); 0.06 (s, 3H, SiMe); 0.02 (s, 3H, SiMe);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 193.4$  (C-4); 174.1 (C-2); 171.7 (C-7); 167.0 (C-14); 143.2 (C-12); 142.3 (C-9); 138.8 (C-11); 138.3 (C-10); 125.6 (C-13); 125.2 (C-8); 102.4 (C-3); 69.1 (C-5); 61.2 (C-5); 61.0 (OEt); 27.4 (NMe); 26.0 ( $\text{CMe}_3$ ); 18.4 (*t*Bu); 14.6 (OEt); -5.2; -5.3 (SiMe);

UV: (Acetonitril/Wasser),  $\lambda_{\text{max}}$  (A) = 227 (0.25), 262 (0.28), 372 (1.30), 388 (1.22);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3429 (br); 2958 (m); 2930 (m); 1710 (s); 1627 (vs); 1557 (m); 1446 (m); 1404 (m); 1368 (m); 1342 (m); 1301 (m); 1261 (m); 1216 (w); 1182 (w); 1134 (m); 1015 (m); 918 (w); 871 (w); 838 (w); 778 (w);

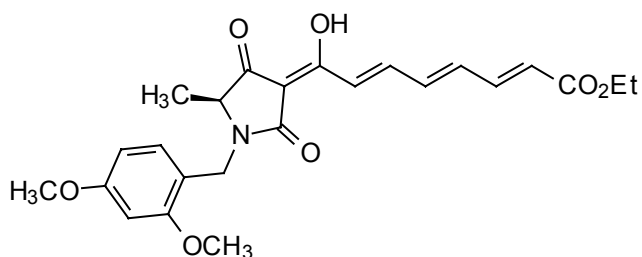
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 435 (1.24),  $[\text{M}]^+$ ; 379 (9); 378 (38),  $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ ; 332 (3); 304 (4); 303 (3); 257 (8); 229 (4); 227 (5); 226 (35); 224 (14); 220 (7); 206 (4); 205 (28); 195 (27); 179 (19); 167 (19); 149 (33); 122 (10); 105 (19); 75 (100);

HRMS: ber.: 435.2077      gef.: 435.2050       $[\text{M}]^+$   
ber.: 378.1373      gef.: 378.1366       $[\text{M}-\text{Bu}]^+$

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Si}$  (435.59)

(*S*)-(2'*E*,4'*E*,6'*E*)-3-(7'-Carboxyethyl-2',4',6'-heptatrienoyl)-5-methyl-N-(2'',4''-dimethoxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (**181**)

In 7 ml THF werden 0.30 g (0.68 mmol) Phosphono-Tetramsäure **179** unter Rühren gelöst und anschließend bei 0°C 0.16 g (1.40 mmol) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben. Nach 40 Minuten



Rühren werden langsam 0.11 g (0.71 mmol) Aldehyd **149** in 3 ml THF zugegeben. Nach 10 Minuten wird die Reaktionsmischung zwischen 20 ml Methylenchlorid und 10 ml 1 M  $\text{H}_3\text{PO}_4$  verteilt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Methylenchlorid gewaschen. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, erneut mit Methylenchlorid gewaschen, anschließend basisch gemacht und nochmals mit Methylenchlorid gewaschen. Alle organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man einen



Rückstand, der in wenig Methanol gewaschen wird, wobei das Produkt als gelber Feststoff zurückbleibt.

Ausbeute: 186.0 mg (62%)

Smp.: 136.2°C

HPLC:  $R_t$  = 13.8 Min. (von 60% auf 90% Acetonitril in 30 Min.)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.46 (dd,  $J$  = 15.1 Hz, 10.7 Hz, 1H, 9-H); 7.34 (dd,  $J$  = 15.1 Hz, 11.1 Hz, 1H, 12-H); 7.30 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H, 8-H); 7.19 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, 6'-H); 6.75 (dd,  $J$  = 14.7, 10.7 Hz, 1H, 10-H); 6.69 (dd,  $J$  = 14.7 Hz, 11.1 Hz, 1H, 11-H); 6.45 (m, 2H, 3'-H, 5'-H); 6.05 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H, 13-H); 4.96 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, 7'-H<sub>a</sub>); 4.23 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, OEt); 4.22 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, 7'-H<sub>b</sub>); 3.81 (s, 3H, OMe); 3.80 (s, 3H, OMe); 3.65 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, 5-H); 1.36 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, 6-H); 1.30 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta$  = 195.4 (C-4); 172.5 (C-2); 172.0 (C-7); 166.4 (C-14); 160.9; 158.5 (C-2', C-4'); 142.7 (C-12); 141.6 (C-9); 138.2 (C-11); 137.8 (C-10); 131.2 (C-3'); 125.1 (C-13); 125.0 (C-8); 116.2 (C-1'); 100.9 (C-3); 104.5; 98.5 (C-5', C-6'); 60.6 (OEt); 55.4 (OMe); 37.7 (C-7'); 15.1 (C-6); 14.2 (OEt);

UV: (Acetonitril/Wasser),  $\lambda_{\text{max}}$  (A) = 228 (0.46), 265 (0.31), 375 (1.32), 390 (1.28);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3436 (br); 2929 (w); 1706 (m); 1626 (s); 1559 (m); 1459 (m); 1291 (m); 1265 (m); 1210 (m); 1158 (w); 1134 (m); 1014 (w); 931 (w);

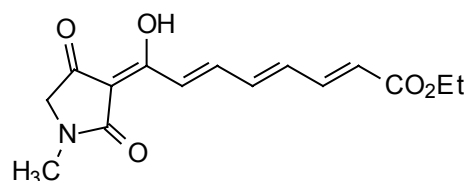
MS: (EI);  $m/z$  (%) = 441 (22),  $[\text{M}]^+$ ; 412 (3),  $[\text{M-Et}]^+$ ; 368 (3); 328(5); 305 (3); 303 (7); 288 (14); 257 (6); 192 (9); 166 (10); 152 (12); 151 (100); 121 (21); 105 (3); 91 (6); 85 (4); 83 (8); 78 (6); 77 (5);

HRMS: ber.: 441.1787      gef.: 441.1787       $[\text{M}]^+$   
 ber.: 412.1404      gef.: 412.1400       $[\text{M-Et}]^+$

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_7$  (441.18)

*(2'E,4'E,6'E)-3-(7'-Carboxyethyl-2',4',6'-heptatrienoyl)-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (182)*

In 7 ml THF werden 0.30 g (1.03 mmol) Phosphono-Tetramsäure **176** unter Rühren gelöst und anschließend bei 0°C 0.22 g (2.00 mmol) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben. Nach 40 Minuten Rühren



werden langsam 0.15 g (1.00 mmol) Aldehyd **149** in 20 ml THF zugegeben. Nach 10 Minuten wird die Reaktionsmischung zwischen 20 ml Methylenchlorid und 10 ml 1 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> verteilt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Methylenchlorid gewaschen. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, erneut mit Methylenchlorid gewaschen, anschließend basisch gemacht und nochmals mit Methylenchlorid gewaschen. Alle organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man einen Rückstand, der in wenig Methanol gewaschen wird, wobei das Produkt als oranger Feststoff zurückbleibt.

Ausbeute: 179.0 mg (60%)

Smp.: 109.0°C

HPLC:  $R_t$  = 13.6 Min. (von 10% auf 90% Acetonitril in 20 Min.)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.41 (dd,  $J$  = 15.3 Hz, 10.9 Hz, 1H, 9-H); 7.30 (dd,  $J$  = 15.3 Hz, 10.9 Hz, 1H, 12-H); 7.23 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H, 8-H); 6.72 (dd,  $J$  = 14.5 Hz, 10.9 Hz, 1H, 10-H); 6.65 (dd,  $J$  = 14.5 Hz, 10.9 Hz, 1H, 11-H); 6.00 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, 13-H); 4.18 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, OEt); 3.70 (s, 2H, 5-H); 2.99 (s, 3H, NMe); 1.26 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, OEt);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz;  $\delta$  = 191.2 (C-4); 173.3 (C-2); 171.7 (C-7); 166.3 (C-14); 142.6 (C-12); 142.1 (C-9); 138.5 (C-11); 137.7 (C-10); 125.3 (C-13); 124.7 (C-8); 101.6 (C-3); 60.6 (OEt); 57.6 (C-5); 28.5 (NMe); 14.2 (OEt);

UV: (Acetonitril/Wasser),  $\lambda_{\max}$  (A) = 223 (0.28), 263 (0.36), 372 (1.54), 390 (1.48);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3436 (br); 2929 (w); 1706 (m); 1626 (s); 1557 (m); 1451 (w); 1411 (w); 1368 (w); 1344 (w); 1301 (m); 1265 (m); 1214 (m); 1135 (m); 1016 (m); 871 (w); 785 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 291 (27) [M]<sup>+</sup>; 262 (18), [M-Et]<sup>+</sup>; 246 (18); 245 (68), [M-OEt]<sup>+</sup>; 244 (10); 218 (17); 217 (34); 216 (12); 192 (6); 190 (8); 174 (8);

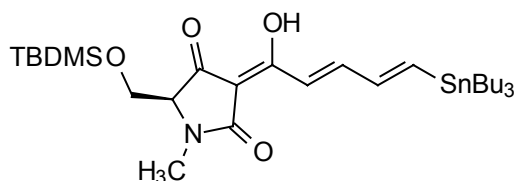
160 (7); 151 (12); 150 (7); 149 (8); 147 (7); 146 (10); 141 (12); 140 (100); 123 (14); 122 (9); 118 (8); 114 (8); 113 (14); 105 (33); 77 (21);

HRMS: gef.: 291.1095 ber.: 291.1107  $[M]^+$

$C_{15}H_{17}NO_5$  (291.30)

(*S*)-(2'E,4'E)-3-[5'-(Tri-*n*-butylstannyl)-2',4'-pentadienoyl]-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-hydroxymethyl]-*N*-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**183**)

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0.50 ml (0.50 mmol) LHMDs (1 M in THF) in 5 ml THF werden 0.22 g (0.50 mmol) Phosphono-Tetramsäure **178** in 5 ml THF gegeben. Nach 45



Minuten Rühren wird die Lösung auf -78°C abgekühlt und anschliessend 0.17 g (0.50 mmol) Aldehyd **59** in 5 ml THF zugegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht weiter gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittel i. Vak. wird das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, EE/Hexan 1:1). Man erhält das gewünschte Produkt als gelbes Öl. Aufgrund der starken Komplexbildung mit Metallionen, wird eine Metallreinigung durchgeführt, um scharfe NMR-Signale zu erhalten. Dazu wird die Substanz in 10 ml Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal gegen jeweils 15 ml Citrat/HCl-Puffer (100 mM, pH 3.00) ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden nochmals gegen 10 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Alle organischen Phasen werden anschließend dreimal gegen jeweils 15 ml EDTA-Lösung (50 mM, pH 4.75) ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 15 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 166 mg (54% )

DC:  $R_f$  = 0.45 (EE/Hexan 1:1)

Drehwert:  $[\alpha]_D = -34.00$  ( $c = 0.0015$ )

$^1H$ -NMR:  $CDCl_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.32 (dd,  $J = 15.4$  Hz, 10.4 Hz, 1H, 9-H); 7.06 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, 8-H); 6.99 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H, 11-H); 6.83 (dd,  $J = 18.7$  Hz, 10.4 Hz, 1H, 10-H); 3.97 (dd,  $J = 10.7$  Hz, 3.9 Hz, 1H, 6- $H_a$ ); 3.94 (dd,  $J = 10.7$  Hz, 3.9 Hz, 1H, 6- $H_b$ ); 3.68 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H, 5-H); 3.04 (s, 3H, N-

CH<sub>3</sub>); 1.50-0.89 (m, 27H, *n*Bu); 0.81 (s, 9H, *t*Bu); 0.03 (s, 3H, SiMe); 0.00 (s, 3H, SiMe);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz; δ = 193.1 (C-4); 174.3 (C-2); 173.5 (C-7); 151.6 (C-11); 145.7, 145.7 (C-9, C-10); 120.6 (C-8); 101.8 (C-3); 69.1 (C-5); 61.3 (C-6); 29.5; 27.6 (*n*Bu); 27.4 (NMe); 26.0 (*t*Bu); 18.4 (CMe<sub>3</sub>); 14.1; 10.1 (*n*Bu); -5.2 (SiMe); -5.3 (SiMe);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400 (br): 2957 (s): 2929 (s): 2857 (s): 1706 (m): 1652 (m): 1627 (s): 1464 (m): 1403 (w): 1258 (m): 1121 (m): 1009 (m): 933 (m): 838 (m): 779 (m):

MS: (EI); m/z (%) = 628 (0.64), [M]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 626 (0.78), [M]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 624 (0.29), [M]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 570 (100), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 568 (75), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 566 (35), [M]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 514 (4); 456 (5); 454 (3); 438 (6); 436 (4); 336 (21); 313 (5); 280 (17); 226 (17); 204 (3); 200 (3); 179 (3); 177 (4); 75 (10); 57 (3);

HRMS: ber.: 570.2061 gef.: 570.2063 C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub>SiSn (<sup>120</sup>Sn)  
C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>4</sub>SiSn (626.54)

## 11.8 Stille-Kupplungen

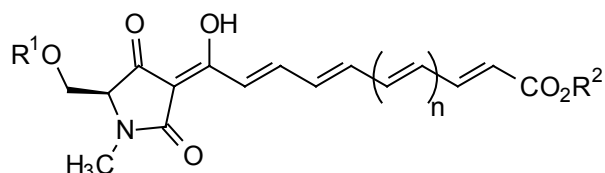
### Allgemeine Vorschrift für Stille-Reaktionen

Zu einer Lösung von 0.42 mg (2 mol-%)  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$  in 2.5 ml DMF werden 0.08 mmol des Iodids in 0.5 ml DMF gegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0.08 mmol des Stannans in 0.5 ml DMF zugegeben und die Reaktionsmischung 3 Stunden weiter gerührt. Nach Beendigung der Reaktion werden 4 ml ges. Kaliumfluoridlösung zugegeben und 30 Min. weiter gerührt. Es wird dreimal mit 10 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und mit ges. Kaliumfluoridlösung gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

$\text{R}^1 = \text{TBDMS}, \text{H}$

$\text{R}^2 = \text{Et}, t\text{Bu}, \text{H}$

$n = 0, 1, 2$



*(S)*-(2'E,4'E,6'E)-3-(7'-Carboxy-tert-butyl-2',4',6'-heptatrienoyl)-5-[(tert-butyltrimethylsilyl)-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**206**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Stille-Kupplungen werden 42.60 mg (0.17 mmol) Iodid **63** und 70.00 mg (0.11 mmol) Stannan **183** umgesetzt. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 115.50 mg Rohprodukt

HPLC:  $R_t = 13.6$  Min. (von 80% auf 95% Acetonitril in 10 Min.)

$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Si}$  (463.64)

*(S)*-(2'E,4'E,6'E)-3-(7'-Carboxy-2',4',6'-heptatrienoyl)-5-hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion, *Physarorubinsäure C* (**210**)

Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird das Rohprodukt **206** der Stille-Kupplung in 10 ml TFA/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend die

Reaktionslösung im Vakuum eingeengt, in Methanol aufgenommen und mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält Physarorubinsäure C (**210**) als gelboranges Pulver.

Ausbeute: 22.10 mg (68%, über 2 Stufen)  
HPLC:  $R_t = 5.3$  Min. (von 30% auf 60% Acetonitril in 40 Min.)  
Drehwert:  $[\alpha]_D = -16.52$  ( $c = 0.0026$ )  
 $^1\text{H-NMR}$ :  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.45$  (dd,  $J = 15.0$  Hz, 10.6 Hz, 1H, 9-H); 7.30 (dd,  $J = 15.3$  Hz, 10.6 Hz, 1H, 12-H); 7.18 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, 8-H); 7.06-6.95 (m, 2H, 10-H, 11-H); 6.08 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, 13-H); 3.84 (s, 1H, 5-H); 3.78 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>); 3.72 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>); 2.94 (s, 3H, NMe);  
 $^{13}\text{C-NMR}$ :  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 194.1$  (C-4); 174.8 (C-2); 171.7 (C-7); 167.3 (C-14); 142.9 (C-12); 141.9 (C-9); 139.4 (C-11); 137.9 (C-10); 126.2 (C-13); 124.0 (C-8); 103.0 (C-3); 68.7 (C-5); 57.6 (C-6); 26.6 (NMe);  
IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3430 (br); 2926 (m); 2850 (m); 1690 (s); 1625 (s); 1555 (s); 1482 (m); 1405 (m); 1291 (w); 1257 (w); 1204 (w); 1136 (w); 1085 (w); 1009 (m); 983 (w); 917 (w); 875 (w); 769 (w); 612 (w);  
MS: (ESI neg.);  $m/z$  (%) = 293 (10),  $[\text{M}]^-$ ; 292 (100),  $[\text{M-H}]^-$ ;  
HRMS: gef.: 292.0830 ber.: 292.0821  $[\text{M-H}]^-$   
 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_6$  (293.27)

*(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E)-3-(9'-Carboxyethyl-2',4',6',8'-nonatetraenoyl)-5-[(tert-butyl)dimethylsilyl]-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (202)*

Nach der allgemeinen Vorschrift für Stille-Kupplungen werden 20.00 mg (0.08 mmol) Iodid **194** und 50.00 mg (0.08 mmol) Stannan **183** umgesetzt. Da bei der HPLC-Reinigung bereits teilweise die Silylschutzgruppe abgespalten wird, erfolgt die vollständige Charakterisierung erst nach der vollständigen Schutzgruppen-Abspaltung.

Ausbeute: 65.00 mg Rohprodukt  
HPLC:  $R_t = 16.6$  Min. (von 30% auf 95% Acetonitril in 10 Min.)  
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.47$  (dd,  $J = 14.5$  Hz, 11.5 Hz, 1H, 9-H); 7.31 (dd,  $J = 14.5$  Hz, 11.4 Hz, 1H, 14-H); 7.17 (br, 1H, 8-H); 6.97-6.88 (m, 2H, 11-H, 12-H); 6.79 (dd,  $J = 14.4$  Hz, 11.4 Hz, 1H, 10-H); 6.69 (dd,  $J = 14.5$  Hz,

11.4 Hz, 1H, 13-H); 6.11 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, 15-H); 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 3.81 (s, 1H, 5-H); 3.78 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>); 3.70 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>); 2.92 (s, 3H, NMe); 1.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt); 0.72 (s, 9H, Si<sub>t</sub>Bu); -0.01 (s, 3H, SiMe); -0.06 (s, 3H, SiMe);

C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub>Si (461.63)

(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E)-3-(9'-Carboxyethyl-2',4',6',8'-nonatetraenoyl)-5-hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**208**)

Zur Abspaltung der Silylschutzgruppe wird das Rohprodukt **202** der Stille-Kupplung in Methanol gelöst, mit 10.00 mg (0.04 mmol) PPTS versetzt und bei 40°C gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird mittels HPLC verfolgt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhält das Produkt als oranges Pulver.

Ausbeute: 16.80 mg (60%, über 2 Stufen)

HPLC:  $R_t = 10.8$  Min. (von 30% auf 95% Acetonitril in 10 Min.)

Drehwert:  $[\alpha]_D = -13.88$  ( $c = 0.0017$ )

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz;  $\delta = 7.53$  (dd,  $J = 11.2$  Hz, 14.9 Hz, 1H 9-H); 7.36 (dd,  $J = 10.3$  Hz, 15.2 Hz, 1H, 14-H); 7.26 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, 8-H); 6.77-6.63 (m, 3H, H-12, H-11, H-10); 6.55 (dd,  $J = 11.3$  Hz, 14.1 Hz, 1H, 13-H); 6.01 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, 15-H); 4.25 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 4.09 (dd,  $J = 11.5$  Hz, 3.4 Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>); 3.94 (dd,  $J = 11.5$  Hz, 4.4 Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>); 3.77 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H, 5-H); 3.09 (s, 3H, NMe); 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz;  $\delta = 194.5$  (C-4); 174.2 (C-2); 172.8 (C-7); 166.7 (C-16); 143.4 (C-9); 143.2 (C-14); 141.1; 139.0 (C-11, C-12); 134.8 (C-13); 134.5 (C-10); 123.6 (C-8); 123.1 (C-15); 101.0 (C-3); 65.6 (C-5); 60.6 (OEt); 60.0 (C-6); 26.9 (NMe); 14.3 (OEt);

UV: (Acetonitril/Wasser),  $\lambda_{\max}$  (A) = 237 (0.85), 286 (0.80), 414 (5.66);

CD: (Methanol),  $\lambda_{\max}$  (A) = 205 nm, (-2.05); 223 nm (+1.10), 246 nm (-1.20);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3418 (br); 2914 (m); 2856 (m); 1651 (s); 1622 (s); 1540 (m); 1478 (m); 1452 (m); 1407 (m); 1360 (w); 1320 (w); 1274 (w); 1260 (w); 1205 (w); 1180 (w); 1121 (w); 1010 (m); 917 (w); 611 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 347 (35),  $[M]^+$ ; 317 (13); 301 (15); 274 (17); 271 (17); 270 (12); 253 (14); 242 (15); 178 (23); 170 (83); 152 (27); 149 (24); 140 (81); 128 (100); 115 (20); 105 (32); 103 (34); 78 (57);

HRMS: ber.: 347.1369 gef.: 347.1366  $[M]^+$   
 $C_{18}H_{21}NO_6$  (347.37)

(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E)-3-(9'-Carboxy-tert-butyl-2',4',6',8'-nonatetraenoyl)-5-[(tert-butyltrimethylsilyl)-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**203**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Stille-Kupplungen werden 67.20 mg (0.24 mmol) Iodid **195** und 150.00 mg (0.24 mmol) Stannan **183** zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 225.00 mg Rohprodukt

HPLC:  $R_t$  = 15.7 Min. (von 80% auf 95% Acetonitril in 10 Min.)

$C_{26}H_{39}NO_6Si$  (489.68)

(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E)-3-(9'-Carboxy-2',4',6',8'-nonatetraenoyl)-5-hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion, Physarorubinsäure B (**3**)

Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird das Rohprodukt **203** der Stille-Kupplung in 25 ml TFA/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt, in Methanol aufgenommen und mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält Physarorubinsäure B (**3**) als gelboranges Pulver.

Ausbeute: 35.60 mg (46%, über 2 Stufen)

HPLC:  $R_t$  = 13.1 Min. (von 30% auf 60% Acetonitril in 40 Min.)

Drehwert:  $[\alpha]_D = -10.53$  ( $c = 0.0031$ )

$^1H$ -NMR:  $[D_6]DMSO$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.49 (dd,  $J = 15.0$  Hz, 10.4 Hz, 1H; 9-H); 7.25 (dd,  $J = 15.0$  Hz, 11.4 Hz, 1H, 14-H); 7.13 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, 8-H); 6.94 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 11.4 Hz, 1H; 11-H); 6.86 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 11.4 Hz, 1H, 12-H); 6.78 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 10.4 Hz, 1H, 10-H); 6.69 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 11.4 Hz, 1H,



13-H); 6.02 (d,  $J = 15.50$  Hz, 1H, 15-H); 3.81 (s, 1H, 5-H); 3.78 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>); 3.71 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>); 2.93 (s, 3H, NMe);

<sup>13</sup>C-NMR: [D<sub>6</sub>]DMSO; 150.9 MHz;  $\delta = 194.0$  (C-4); 173.1 (C-2); 169.8 (C-7); 167.5 (C-16); 143.4 (C-9); 142.8 (C-14); 141.9 (C-11); 139.5 (C-12); 135.1 (C-10); 134.7 (C-13); 124.4 (C-15); 122.4 (C-8); 101.8 (C-3); 68.7 (C-5); 57.7 (C-6); 26.6 (NMe);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3429 (br); 2924 (m); 2828 (m); 1689 (s); 1615 (s); 1586 (s); 1540 (m); 1490 (m); 1450 (m); 1407 (m); 1360 (w); 1320 (w); 1274 (w); 1260 (w); 1205 (w); 1180 (w); 1121 (w); 1010 (m); 917 (w); 611 (w);

UV: (Acetonitril/Wasser),  $\lambda_{\max}$  (A) = 237 (0.85), 286 (0.80), 414 (5.66);

CD: (Methanol),  $\lambda_{\max}$  (A) = 204 nm (-1.50), 226 nm (+0.42), 261 nm (-0.40);

MS: (ESI, negativ);  $m/z$  (%) = 318.0 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS: ber.: 318.0978      gef.: 318.0939      [M-H]  
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub> (319.31)

(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E,10'E)-3-(11'-Carboxyethyl-2',4',6',8',10'-nonapentaenoyl)-5-[(tert-butyltrimethylsilyl)-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**204**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Stille-Kupplungen werden 22.24 mg (0.08 mmol) Iodid **196** und 51.24 mg (0.08 mmol) Stannan **183** umgesetzt und das Rohprodukt mittels präoperativer HPLC gereinigt. Da bei der HPLC-Reinigung teilweise die Silylschutzgruppe abgespalten wird, erfolgt die vollständige Charakterisierung erst nach der vollständigen Schutzgruppen-Abspaltung.

Ausbeute: 67.00 mg Rohprodukt

HPLC:  $R_t = 18.4$  Min. (von 30% auf 95% Acetonitril in 10 Min.)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz;  $\delta = 7.62$  (dd,  $J = 15.0$  Hz, 11.0 Hz, 1H, 9-H); 7.40 (dd,  $J = 11.3$  Hz, 15.5 Hz, 1H, 16-H); 7.24 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, 8-H); 6.95-6.58 (m, 6H, 11-H, 12-H, 10-H, 13-H, 12-H, 15-H); 6.02 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, 17-H); 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 4.05 (s, 2H, 6-H); 3.97 (s, 1H, 5-H); 3.04 (s, 3H, NMe); 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt); 0.83 (s, 9H, Si<sup>t</sup>Bu), 0.08 (s, 3H, SiMe); 0.04 (s, 3H, SiMe);

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Si (487.66)

*(S)*-(2'E,4'E,6'E,8'E,10'E)-3-(11'-Carboxyethyl-2',4',6',8',10'-nonapentaenoyl)-5-hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**209**)

Zur Abspaltung der Silylschutzgruppe wird das Rohprodukt **204** der Stille-Kupplung in Methanol gelöst, mit 10.00 mg (0.04 mmol) PPTS versetzt und bei 40°C gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird mittels HPLC verfolgt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhält das Produkt als oranges Pulver.

Ausbeute: 23.50 mg (78%, über 2 Stufen)

HPLC:  $R_t$  = 11.5 Min. (von 30% auf 95% Acetonitril in 10 Min.)

Drehwert:  $[\alpha]_D = -4.85$  ( $c = 0.0027$ )

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.55$  (dd,  $J = 15.0$  Hz, 11.0 Hz, 1H, 9-H); 7.34 (dd,  $J = 11.3$  Hz, 15.5 Hz, 1H, 16-H); 7.18 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, 8-H); 6.87-6.78 (m, 2H, 11-H, 14-H); 6.72-6.52 (m, 4H, 12-H, 10-H, 13-H, 15-H); 5.99 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, 17-H); 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OEt); 3.98 (s, 2H, 6-H); 3.77 (s, 1H, 5-H); 2.95 (s, 3H, NMe); 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, OEt);

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 194.5$  (C-4); 174.2 (C-2); 172.8 (C-7); 166.7 (C-18); 144.1 (C-16); 142.9 (C-9); 142.6 (C-11); 140.5 (C-14); 137.8 (C-12); 136.6 (C-12); 136.5 (C-13); 133.5 (C-10); 133.4 (C-15); 123.2 (C-17); 120.5 (C-8); 100.7 (C-3); 68.6 (C-5); 60.6 (OEt); 58.9 (C-6); 26.9 (NMe); 14.3 (OEt);

UV: (Acetonitril/Wasser),  $\lambda_{\text{max}}$  (A) = 226 (0.68), 306 (0.84), 425 (5.69), 443 (5.80);

CD: (Methanol),  $\lambda_{\text{max}}$  (A) = 205 nm (-1.20), 226 nm (+0.26), 261 nm (-0.76);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3435 (br); 2925 (m); 2854 (m); 1702 (m); 1610 (s); 1541 (w); 1450 (m); 1399 (m); 1370 (m); 1301 (m); 1256 (m); 1178 (w); 1129 (m); 1016 (m); 916 (w);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 374 (11),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 373 (56),  $[\text{M}]^+$ ; 327 (20); 309 (13); 300 (12); 297 (12); 279 (12); 222 (17); 209 (16); 204 (13); 185 (16); 184 (10); 171 (11); 170 (100); 157 (37); 152 (27); 144 (159); 140 (61); 138 (24); 131 (27); 129 (40);

HRMS: ber.: 373.1525      gef.: 373.1513       $[\text{M}]^+$

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$  (373.41)

(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E,10'E)-3-(11'-Carboxy-tert-butyl-2',4',6',8',10'-nonapentaenoyl)-5-  
[(tert-butyldimethylsilyl)-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**205**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Stille-Kupplungen werden 24.48 mg (0.08 mmol) Iodid **197** und 50.00 mg (0.08 mmol) Stannan **183** umgesetzt. Das Rohprodukt wird zur Abspaltung der Schutzgruppen direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 60.10 mg Rohprodukt

HPLC:  $R_t = 17.5$  Min. (von 80% auf 95% Acetonitril in 10 Min.)

$C_{28}H_{41}NO_6Si$  (515.72)

(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E,10'E)-3-(11'-Carboxy-2',4',6',8',10'-nonapentaenoyl)-5-  
hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion, Physarorubinsäure A (**2**)

Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird das Rohprodukt **205** der Stille-Kupplung in 10 ml TFA/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, in Methanol aufgenommen und mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält Physarorubinsäure A (**2**) als rotoranges Pulver.

Ausbeute: 19.0 mg (69%, über 2 Stufen)

HPLC:  $R_t = 16.2$  Min. (von 30% auf 60% Acetonitril in 40 Min.)

Drehwert:  $[\alpha]_D = -9.12$  ( $c = 0.0015$ )

$^1H$ -NMR:  $[D_6]DMSO$ ; 600.28 MHz;  $\delta = 7.47$  (dd,  $J = 15.0$  Hz, 11.0 Hz, 1H, 9-H); 7.24 (dd,  $J = 11.3$  Hz, 15.5 Hz, 1H, 16-H); 7.09 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, 8-H); 6.95 (m, 1H, 11-H); 6.82 (m, 1H, 14-H); 6.76-6.59 (m, 4H, 10-H, 13-H, 12-H, 15-H); 5.95 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, 17-H); 3.81 (s, 1H, 5-H); 3.78 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>); 3.71 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>); 2.93 (s, 3H, NMe);

$^{13}C$ -NMR:  $[D_6]DMSO$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 193.4$  (C-4); 173.2 (C-2); 170.0 (C-7); 167.6 (C-18); 143.9 (C-16); 143.3 (C-9); 142.8 (C-11); 140.1 (C-14); 137.4 (C-12); 136.3 (C-12); 136.2 (C-13); 133.3 (C-10); 133.2 (C-15); 123.2 (C-17); 121.5 (C-8); 101.5 (C-3); 68.6 (C-5); 57.7 (C-6); 26.6 (NMe);

IR: Film;  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3391 (br); 2922 (m); 2851 (m); 1679 (s); 1640 (s); 1608 (s); 1540 (w); 1468 (m); 1440 (m); 1409 (m); 1305 (w); 1253 (w); 1204 (m); 1170

(m); 1136 (m); 1050 (w); 1010 (w); 920 (w); 840 (w); 801 (w); 723 (w); 657 (w); 616 (w);

UV: (Acetonitril/Wasser),  $\lambda_{\max}$  (A) = 226 (0.68), 306 (0.84), 425 (5.69), 443 (5.80);

CD: (Methanol),  $\lambda_{\max}$  (A) = 204 nm (-1.90), 226 nm (+0.26), 261 nm (-0.68);

MS: (ESI, neg.); m/z (%) = 344.0 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS: ber.: 344.1134      gef.: 344.1125      [M-H]

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (345.45)

## 11.9 Synthese mit $^{13}\text{C}$ -markierten Vorstufen

### 11.9.1 Synthese von [16- $^{13}\text{C}$ ]-Physarorubinsäure A (**2a**)

#### *[1- $^{13}\text{C}$ ]-*(2E,4E)-Ethyl-5-(tri-n-butylstannyl)-2,4-pentadienoat (**189a**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Horner-Wittig-Emmons-Reaktionen werden 1.02 g (2.96 mmol) Aldehyd **59** mit 1.00 g (4.44 mmol) [1- $^{13}\text{C}$ ]-Triethylphosphonoacetat (**92a**) (Fa. CIL), 1.32 ml (10.93 mmol) DMPU und 2.05 ml (5.15 mmol) *n*BuLi umgesetzt und über Nacht gerührt. Das Produkt wird nach Chromatographie als leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 0.81 g (65%)

$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta$  = 7.18 (ddd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.4 Hz, 10.4 Hz,  $^3J_{\text{CH}}$  = 6.6 Hz, 1H, 3-H); 6.81 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 18.7 Hz, 1H, 5-H); 6.65 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 18.7 Hz, 10.4 Hz, 1H, 4-H); 5.89 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.4 Hz,  $^2J_{\text{CH}}$  = 2.4 Hz, 1H, 2-H); 4.23 (q,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.15 Hz, 2H, OEt); 1.60-0.90 (m, 30H, OEt, *n*Bu);

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 75.5 MHz;  $\delta$  = 167.4 (C-1); 147.2 (C-5); 146.3 (C-3); 144.2 (C-4,  $^3J_{\text{CC}}$  = 7.9 Hz); 119.8 (C-2,  $^1J_{\text{CC}}$  = 75.7 Hz); 60.3 (OEt); 29.0; 27.2 (*n*Bu); 14.3 (OEt); 13.6; 9.6 (*n*Bu);

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 360 (90),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{120}\text{Sn}$ ); 358 (100),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{118}\text{Sn}$ ); 356 (51),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{116}\text{Sn}$ ); 306 (7); 304 (53); 302 (37); 301 (9); 300 (15); 269 (9); 267 (7); 248 (43); 247 (12); 246 (48); 244 (21); 177 (8); 175 (7); 165 (9); 163 (10); 121 (8);

$^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Sn}$  (416.20)

#### *[1- $^{13}\text{C}$ ]-*(2E,4E)-5-(Tri-n-butylstannyl)-2,4-pentadienal (**200a**)

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Aldehyden aus Estern werden 0.42 g (1.0 mmol) Ester **189a** in 12 ml Toluol mit 4.0 ml (4.0 mmol) DIBAL (1 M in Toluol) umgesetzt. Die Oxidation erfolgt in 20 ml Methylenchlorid mit 1.11 g (12.5 mmol)  $\text{MnO}_2$  in 16 Stunden.

Ausbeute: 280 mg (75%)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz; δ = 9.58 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 171.1 Hz, 1H, 1-H); 7.02 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 18.7 Hz, 1H, 5-H); 7.02 (m, 2H, 3-H, 5-H); 6.80 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.0 Hz, 18.7 Hz, 1H, 4-H); 6.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.1 Hz, 7.9 Hz, 1H, 2-H); 1.52-0.89 (m, 27H, *n*Bu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 75.5 MHz; δ = 194.8 (C-1); 153.9 (C-3, <sup>2</sup>J<sub>CC</sub> = 4.1 Hz); 151.8 (C-5); 144.6 (C-4, <sup>3</sup>J<sub>CC</sub> = 8.5 Hz); 130.4 (C-2, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 54.2 Hz); 29.0; 27.2; 13.7; 9.7 (*n*Bu);

MS: (EI); m/z (%) = 316 (100), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 314 (58), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 312 (79), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 281 (12); 269 (11); 267 (8); 264 (9); 260 (82); 258 (36); 256 (16); 208 (17); 204 (92); 202 (79); 200 (36); 177 (15); 174 (7); 173 (6);

<sup>13</sup>C<sup>12</sup>C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>OSn (372.14)

[3-<sup>13</sup>C]-(2E,4E,6E)-tert-Butyl-7-(tri-*n*-butylstannyl)-2,4,6-heptatrienoat (**193a**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Horner-Wittig-Emmons-Reaktionen werden 0.28 g (0.75 mmol) Aldehyd **200a** mit 0.39 ml (1.35 mmol) Phosphonat **191**, 0.34 ml (17.90 mmol) DMPU und 0.52 ml (1.30 mmol) *n*BuLi umgesetzt und 2.5 Stunden gerührt. Das Produkt fällt nach der Chromatographie als gelbliches Öl an.

Ausbeute: 260 mg (78%)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz; δ = 7.30 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.0 Hz, 11.2 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 155.7 Hz, 1H, 3-H); 6.63 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 18.7 Hz, 9.3 Hz, 1H, 6-H); 6.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 18.7 Hz, 1H, 7-H); 6.49 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.3 Hz, 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 8.1 Hz, 1H, 5-H); 6.25 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.3 Hz, 11.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CH</sub> = 1.4 Hz, 1H, 4-H); 5.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.0 Hz, 1H, 2-H); 1.55-0.88 (m, 36H, *n*Bu, *Ot*Bu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 75.5 MHz; δ = 167.0 (C-1); 145.8 (C-6, <sup>3</sup>J<sub>CC</sub> = 3.5 Hz); 144.5 (C-3); 142.9 (C-5); 142.1 (C-7); 128.6 (C-4, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 56.3 Hz); 121.2 (C-2, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 69.2); 80.3 (*Ot*Bu); 30.1; 28.3 (*n*Bu); 28.0 (*Ot*Bu); 14.7; 10.6 (*n*Bu);

MS: (EI); m/z (%) = 414 (13), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 412 (10), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 410 (7), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 358 (8); 356 (7); 302 (6); 300 (6); 269 (4); 267 (3); 265 (12); 213 (11); 177 (18); 175 (12); 173 (6); 87 (10); 85 (62); 83 (100);

<sup>13</sup>C<sup>12</sup>C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>Sn (470.29)

*[3-<sup>13</sup>C]- tert-Butyl-(2E,4E,6E)-7-iodo-2,4,6-heptatrienoat (197a)*

Nach der allgemeinen Vorschrift für den Iod-Zinn-Austausch werden 0.37 g (0.79 mmol) Stannan **193a** in 8 ml Methylenchlorid mit 0.20 g (0.79 mmol) Iod in 8 ml Methylenchlorid umgesetzt. Säulenchromatographie an Kieselgel liefert das Produkt, das als Gemisch der beiden Isomeren vorliegt.

Ausbeute: 150.0 mg (69%)

MS: (EI); m/z (%) = 307 (100), [M]<sup>+</sup>; 251 (37); 234 (49); 206 (16); 123 (46); 107 (24); 106 (16); 96 (10); 80 (64); 57 (34);

**(E,E,E)-197a:**

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz; δ = 7.13 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.1 Hz, 11.1 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 156.2 Hz, 1H, 3-H); 7.12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.2 Hz, 10.8 Hz, 1H, 6-H); 6.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.4 Hz, 1H, 7-H); 6.39 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.9 Hz, 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 7.5 Hz, 1H, 5-H); 6.29 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.9 Hz, 11.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CH</sub> = 2.4 Hz, 1H, 4-H); 5.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.2 Hz, 1H, 2-H); 1.50 (s, 9H, OtBu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz; δ = 166.0 (C-1); 144.6 (C-6, <sup>3</sup>J<sub>CC</sub> = 8.2 Hz); 142.3 (C-3); 138.4 (C-5); 130.4 (C-4, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 56.0 Hz); 125.0 (C-2, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 68.8 Hz); 84.0 (C-7); 80.5 (OtBu); 28.1 (OtBu);

**(E,E,Z)-197a:**

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz; δ = 7.25 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.2 Hz, 10.9 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 158.6 Hz, 1H, 3-H); 6.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, 7.7 Hz, 1H, 6-H); 6.65 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.1 Hz, 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 7.7 Hz, 1H, 5-H); 6.54 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H, 7-H); 6.52 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.5 Hz, 11.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CH</sub> = 2.4 Hz, 1H, 4-H); 5.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, 1H, 2-H); 1.50 (s, 9H, OtBu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 150.9 MHz; δ = 166.0 (C-1); 142.4 (C-3); 138.8 (C-5); 137.7 (C-6, <sup>3</sup>J<sub>CC</sub> = 8.2 Hz); 134.0 (C-4, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 56.0 Hz); 125.2 (C-2, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 70.0 Hz); 87.0 (C-7); 80.5 (OtBu); 28.1 (OtBu);

<sup>13</sup>C<sup>12</sup>C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>2</sub> (307.14)

*[10'-<sup>13</sup>C]-(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E,10'E)-3-(11'-Carboxy-tert-butyl-2',4',6',8',10'-nonatetraenoyl)-5-[(tert-butyldimethylsilyl)-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (205a)*

Nach der allgemeinen Vorschrift für Stille-Kupplungen werden 76.0 mg (0.25 mmol) Iodid **197a** und 100.0 mg (0.16 mmol) Stannan **183** umgesetzt. Das Rohprodukt wird zur direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 148.30 mg Rohprodukt

HPLC:  $R_t$  = 17.5 Min. (von 80% auf 95% Acetonitril in 10 Min.)

<sup>13</sup>C<sup>12</sup>C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>6</sub>Si (516.71)

*[10'-<sup>13</sup>C]-(S)-(2'E,4'E,6'E,8'E,10'E)-(11'-Carboxy-2',4',6',8',10'-nonatetraenoyl)-5-hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion, [16-<sup>13</sup>C]-Physarorubinsäure A (2a)*

Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird das Rohprodukt **205a** der Stille-Kupplung mit 10 ml TFA/Wasser 9:1 (v/v) behandelt. Anschließend die Reaktionslösung im Vakuum eingengt, in Methanol aufgenommen und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 38.0 mg (70%)

<sup>1</sup>H-NMR: [D<sub>6</sub>]DMSO; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.0 Hz, 11.0 Hz, 1H, 9-H); 7.24 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, 15.5 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 155.6 Hz, 1H, 16-H); 7.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.0 Hz, 1H, 8-H); 6.96 (m, 1H, 11-H); 6.81 (m, 1H, 14-H); 6.76-6.59 (m, 4H, 10-H, 13-H, 12-H, 15-H); 5.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, 1H, 17-H); 3.81 (s, 1H, 5-H); 3.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.2 Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>); 3.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.2 Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>); 2.93 (s, 3H, NMe);

<sup>13</sup>C-NMR: [D<sub>6</sub>]DMSO; 150.9 MHz;  $\delta$  = 193.4 (C-4); 173.2 (C-2); 169.9 (C-7); 167.6 (C-18); 143.8 (C-16); 143.2 (C-9); 142.8 (C-11); 140.0 (C-14); 137.4 (C-12); 136.2 (C-13); 133.3 (C-10); 133.2 (C-15, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 54.8 Hz); 123.2 (C-17, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 68.2 Hz); 121.5 (C-8); 101.5 (C-3); 68.6 (C-5); 57.7 (C-6); 26.5 (NMe);

MS: (ESI, negativ); m/z (%) = 346 (10), [M]<sup>-</sup>; 345 (100), [M-H]<sup>-</sup>; 292 (3); 260 (3); 213 (17); 169 (6); 135 (4);

HRMS: ber.: 345.1168      gef.: 345.1170      [M-H]<sup>-</sup>

<sup>13</sup>C<sup>12</sup>C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (346.34)



### 11.9.2 Synthese von [10-<sup>13</sup>C]-Physarorubinsäure B (3a)

#### [2-<sup>13</sup>C]-(2E,4E)-Ethyl-5-(tri-n-butylstannyl)-2,4-pentadienoat (**189b**)

Nach der allgemeinen Vorschrift für Horner-Wittig-Emmons-Reaktionen werden 1.20 g (3.48 mmol) Aldehyd **59** mit 1.00 g (4.44 mmol) [2-<sup>13</sup>C]-Triethylphosphonoacetat **92b** (Fa. Aldrich), 1.32 ml (10.93 mmol) DMPU und 2.05 ml (5.15 mmol) *n*BuLi umgesetzt und über Nacht gerührt. Das Produkt wird nach Chromatographie als leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 1.16 g (80%)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 300.13 MHz; δ = 7.18 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, 10.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CH</sub> = 1.6 Hz, 1H, 3-H); 6.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 18.7 Hz, 1H, 5-H); 6.65 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 18.7 Hz, 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.3 Hz, 1H, 4-H); 5.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 162.0 Hz, 1H, 2-H); 4.23 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.15 Hz, 2H, OEt); 1.60-0.90 (m, 30H, OEt, *n*Bu);

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 75.5 MHz; δ = 164.0 (C-1); 146.9 (C-5, <sup>3</sup>J<sub>CC</sub> = 8.2 Hz); 146.2 (C-3, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 69.0 Hz); 144.2 (C-4); 119.9 (C-2); 60.3 (OEt); 29.0; 27.2 (*n*Bu); 14.3 (OEt); 13.7; 9.6 (*n*Bu);

MS: (EI); m/z (%) = 360 (90), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>120</sup>Sn); 358 (100), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>118</sup>Sn); 356 (51), [M-Bu]<sup>+</sup> (<sup>116</sup>Sn); 304 (53); 302 (37); 300 (15); 269 (14); 252 (11); 248 (61); 246 (60); 245 (15); 244 (34); 177 (14);

<sup>13</sup>C<sup>12</sup>C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Sn (416.20)

#### [2-<sup>13</sup>C]-(2E,4E)-5-(Tri-n-butylstannyl)-2,4-pentadienal (**200b**)

Nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von Aldehyden aus Estern werden 1.16 g (2.80 mmol) Ester **189b** in 34 ml Toluol mit 11.2 ml (11.2 mmol) DIBAL (1.0 M in Toluol) umgesetzt. Die Oxidation erfolgt in 55 ml Methylenchlorid mit 3.05 (34.4 mmol) MnO<sub>2</sub> in 48 Stunden.

Ausbeute: 0.85 g (82%)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>; 600.28 MHz; δ = 9.58 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CH</sub> = 26.0 Hz, 1H, 1-H); 7.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 18.7 Hz, 1H, 5-H); 7.01 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5 Hz, 10.0 Hz, 1H, 3-H);

6.82 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 18.7$  Hz, 10.0 Hz,  $^3J_{\text{CH}} = 3.2$  Hz, 1H, 4-H); 6.08 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 15.0$  Hz, 7.8 Hz,  $^1J_{\text{CH}} = 160.3$  Hz, 1H, 2-H); 1.53-0.90 (m, 27H, *n*Bu);  
 $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 194.7$  (C-1,  $^1J_{\text{CC}} = 54.6$  Hz); 153.9 (C-3,  $^1J_{\text{CC}} = 66.3$  Hz); 151.8 (C-5,  $^3J_{\text{CC}} = 7.6$  Hz); 144.6 (C-4); 130.4 (C-2); 29.4; 27.6; 14.0; 10.1 (*n*Bu);  
 MS: (EI);  $m/z$  (%) = 316 (100),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{120}\text{Sn}$ ); 314 (73),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{118}\text{Sn}$ ); 312 (40),  $[\text{M-Bu}]^+$  ( $^{116}\text{Sn}$ ); 260 (34); 258 (26); 256 (15); 208 (6); 206 (6); 204 (40); 202 (36); 200 (22); 179 (7); 177 (9); 175 (7); 174 (7); 121 (11); 120 (6);  
 $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{OSn}$  (372.14)

*[4'- $^{13}\text{C}$ ]- (S)- (2'E, 4'E, 6'E)-3-[7'-(Tri-*n*-butylstannyl)-2', 4', 6'-heptatrienoyl]-5-[(tert-butyl)dimethylsilyl]-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (201a)*

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.40 ml (1.40 mmol) LHMDs (1 M in THF) in 5 ml THF werden 0.67 g (1.40 mmol) Phosphono-Tetramsäure **178** in 5 ml THF gegeben. Nach 45 Minuten Rühren wird die Lösung auf -78°C abgekühlt und anschliessend 0.43 g (1.15 mmol) Aldehyd **200b** in 5 ml THF zugegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht weiter gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittel i. Vak. wird das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Chloroform). Man erhält das gewünschte Produkt als gelbes Öl. Aufgrund der starken Komplexierung mit Metallionen, muss die bereits beschriebene Metallreinigung durchgeführt werden.

Ausbeute: 0.60 g (81%)

$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 300.13 MHz;  $\delta = 7.50$  (dd, 1H, 9-H); 7.20 (dd, 1H, 8-H); 6.79-6.49 (m, 3H, 11-H, 12-H, 13-H), 6.35 (ddd,  $^1J_{\text{CH}} = 123.1$  Hz, 1H, 10H); 3.94 (m, 2H, 6-H); 3.67 (s, 1H, 5-H); 3.04 (s, 3H, NMe); 1.52-0.88 (m, 27H, *n*Bu); 0.81 (s, 9H, *t*Bu); 0.03 (s, 3H, SiMe); 0.00 (s, 3H, SiMe);  
 $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ; 150.9 MHz;  $\delta = 192.5$  (C-4); 174.1 (C-2); 172.0 (C-7); 146.0; 144.3; 132.5 (olefin.C); 129.8 (C-10); 126.0; 121.6 (olefin.C); 100.9 (C-3); 68.6 (C-5); 60.9 (C-6); 29.1 (*n*Bu, C-1), 27.2 (*n*Bu, C-2), 27.0 (NMe), 25.6 (*t*Bu), 18.0 (SiCMe<sub>3</sub>), 13.7 (*n*Bu, C-4), 9.7 (*n*Bu, C-3), -5.6 (SiMe), -5.7 (SiMe)

MS: (EI);  $m/z$  (%) = 654.3 (0.98),  $[M]^+$  ( $^{120}\text{Sn}$ ); 652.3 (1.43),  $[M]^+$  ( $^{118}\text{Sn}$ ); 650.2 (1.35),  $[M]^+$  ( $^{116}\text{Sn}$ ); 597.2 (73.80),  $[M-\text{Bu}]^+$  ( $^{120}\text{Sn}$ ); 595.2 (64.87),  $[M-\text{Bu}]^+$  ( $^{118}\text{Sn}$ ); 593.2 (36.21),  $[M-\text{Bu}]^+$  ( $^{116}\text{Sn}$ ); 483.1 (13.65); 465.1 (8.98); 463.1 (9.49); 365.1 (17.80); 363.1 (21.26); 307.1 (51.59); 289.1 (27.21); 251.0 (20.82);

$^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{30}\text{H}_{55}\text{NO}_4\text{SiSn}$  (653.57)

*[4'- $^{13}\text{C}$ ]- (S)- (2'E, 4'E, 6'E, 8'E)-3-(9'-Carboxy-tert-butyl-2', 4', 6', 8'-nonatetraenoyl)-5-[(tert-butyl)dimethylsilyl]-hydroxymethyl]-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (203a)*

Nach der allgemeinen Vorschrift für Stille-Kupplungen werden 0.15 g (0.60 mmol) Iodid **63** und 0.26 mg (0.40 mmol) Stannan **201a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird zur Abspaltung der Schutzgruppen direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 380.0 mg Rohprodukt

HPLC:  $R_t$  = 13.0 Min. (von 30% auf 60% Acetonitril in 40 Min.)

$^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Si}$  (490.68)

*[4'- $^{13}\text{C}$ ]- (S)- (2'E, 4'E, 6'E, 8'E)-3-(9'-Carboxy-2', 4', 6', 8'-nonatetraenoyl)-5-hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin-2,4-dion, [10- $^{13}\text{C}$ ]-Physarorubinsäure B (3a)*

Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird das Rohprodukt **203a** der Stille-Kupplung in 30 ml TFA/Wasser 9:1 (v/v) gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, in Methanol aufgenommen und mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält Physarorubinsäure B (**3a**) als gelboranges Pulver.

Ausbeute: 78.0 mg (61%, über 2 Stufen)

$^1\text{H}$ -NMR:  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ; 600.28 MHz;  $\delta$  = 7.50 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.0 Hz, 10.4 Hz, 1H; 9-H); 7.27 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.0 Hz, 11.4 Hz, 1H, 14-H); 7.15 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.3 Hz,  $^3J_{\text{CH}}$  = 7.0 Hz, 1H, 8-H); 6.94 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.5 Hz, 11.4 Hz, 1H; 11-H); 6.86 (ddd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.5 Hz, 11.4 Hz,  $^3J_{\text{CH}}$  = 4.8 Hz, 1H, 12-H); 6.78 (ddd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.5 Hz, 10.4 Hz,  $^1J_{\text{CH}}$  = 158.9 Hz, 1H, 10-H); 6.69 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.5 Hz, 11.4 Hz, 1H, 13-H); 6.02 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 15.50 Hz, 1H, 15-H); 3.81 (s, 1H, 5-H);

3.78 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 11.9$  Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>); 3.71 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 11.9$  Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>); 2.93 (s, 3H, NMe);

$^{13}\text{C}$ -NMR: [D<sub>6</sub>]DMSO; 150.9 MHz;  $\delta = 193.4$  (C-4); 173.1 (C-2); 169.8 (C-7); 167.5 (C-16); 143.4 (C-9); 142.0 (C-14); 141.6 (C-11); 139.5 (C-12); 134.6 (C-10); 133.7 (C-13); 124.4 (C-15); 122.4 (C-8); 101.8 (C-3); 68.6 (C-5); 57.7 (C-6); 26.5 (NMe);

MS: (ESI, negativ); m/z (%) = 320 (7), [M]<sup>−</sup>; 319 (100), [M-H]<sup>−</sup>;

HRMS: ber.: 319.1011      gef.: 319.1028      [M-H]

$^{13}\text{C}^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6$       (320.31)

# Anhang

## 12 Abkürzungsverzeichnis

AIBN	Azobisisobutyronitril
Ber.	Berechnet
CD	Circulardichroismus
COSY	Correlation Spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	Dimethylamino-pyridin
DMPU	N,N'-Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
EI	Electron Impact Mass Spectroscopy
ESI	Electrospray Ionisation
Gef.	Gefunden
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR	High Resolution (Hochauflösungs-Massenspektrum)
HMBC	Heteronuclear Multi Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
i. Vak.	Im Vakuum
IR	Infrarotspektrum
JACS	Journal of the American Chemical Society
JOC	Journal of Organic Chemistry
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
MS	Massenspektrum
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> Butyl-litium

NMR	Kernmagnetisches Resonanzspektrum
PE	Petrolether
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Ppm	parts per million
RF	Rückflusskochen
R <sub>f</sub>	relative Fliessgeschwindigkeit
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl-Rest
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THL	Tetrahedron Letters
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
UV	Ultraviolett-Spektrum

## 13 Literaturverzeichnis

- [1] T. Panckow, *Herbarium Portabile*, **1654**, Berlin,
- [2] P.A. Michelius, *Nova plantarum genera iuxta Tournefortii methodum disposita*, Paperinii, Florenz, **1729**.
- [3] E.M. Fries, *Systema mycologicum, sistens fungorum ordines, genera et species, huc usque cognitae, Vol III et ultimum, pars I*, Greifswald, **1829**, pp 67-199.
- [4] P.G. Gäumann, *Die Pilze - Grundzüge ihrer Entwicklungsgeschichte und Morphologie*, Verlag Birkhäuser, Basel, **1949**.
- [5] J.H.F. Link, *Handbuch zur Erkennung der nutzbarsten und am häufigsten vorkommenden Gewächse. Ordo 3. Fungi, subordo 6. Myxomycetes*, Berlin, **1833**.
- [6] A. de Bary, *Die Mycetozoen (Schleimpilze). Ein Beitrag zur Kenntnis der niedersten Organismen*, Engelmann, Leipzig, **1864**.
- [7] L.S. Olive, *The Mycetozoans*, Academic Press, New York, San Francisco, London, **1975**.
- [8] C.J. Alexopoulos, C.W. Mims, *Introductory Mycology*, Wiley, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1979**.
- [9] L.D. Schweinitz, *Synopsis fungorum*, Naturforschende Gesellschaft in Leipzig, **1822**.
- [10] H. Neubert, W. Nowotny, K. Baumann, *Die Myxomyceten Deutschlands und des angrenzenden Alpenraums unter besonderer Berücksichtigung Österreichs, Band 2*, Karlheinz Baumann Verlag, Gomaringen, **1995**.
- [11] H. Neubert, W. Nowotny, K. Baumann, *Die Myxomyceten Deutschlands und des angrenzenden Alpenraums unter besonderer Berücksichtigung Österreichs, Band 1*, Karlheinz Baumann Verlag, Gomaringen, **1993**.
- [12] L. Rakoczy, *The Blue Light Syndrome*, Springer, Berlin, **1980**.
- [13] L. Rakoczy, *Ber. Deutsch. Bot. Ges.*, **1973**, 86, 141-164.
- [14] L. Rakoczy, T. Panz, *Acta Protozool.*, **1994**, 33, 227-231.
- [15] K. Murakami-Murofushi, M. Shioda, K. Kaji, S. Yoshida, H. Murofushi, *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, 21512-21517.
- [16] M. Lenfant, L.F. Lecompte, G. Farrugia, *Phytochemistry*, **1970**, 9, 2129-2135.
- [17] T. Kikuchi, S. Kadota, K. Tanaka, A. Nishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 797-800.
- [18] B. Steffan, M. Praemassing, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3667-3670.

- [19] G. Billen, Dissertation, Universität Bonn, **1990**.
- [20] W. Steglich, *Pure Appl. Chem.*, **1989**, *61*, 281-288.
- [21] A. Nowak, B. Steffan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, *110*, 3137-3139.
- [22] A. Nowak, B. Steffan, *Liebigs Ann. /Recueil*, **1997**, 1871-1821.
- [23] S. Eisenbarth, B. Steffan, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 363-365.
- [24] T. Schreckenbach, B. Walckhoff, C. Verfürth, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1981**, *78*, 1009-1013.
- [25] A. Nowak, Dissertation, Universität München, **1998**.
- [26] P.S. Steyn, P.L. Wessels, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4707-4710.
- [27] M.J. Nolte, P.S. Steyn, P.L. Wessels, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1057-1065.
- [28] J.V. Barkley, J. Markopoulos, O. Markopoulou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1271-1274.
- [29] T. Rosett, R.H. Sankhala, C.E. Stickings, M.E.U. Taylor, R. Thomas, *Biochem. J.*, **1957**, *67*, 390-400.
- [30] F.A. Miller, W.A. Rightsel, B.J. Sloan, J. Ehrlich, J.C. French, Q.R. Bartz, *Nature*, **1963**, *200*, 1338-1339.
- [31] K. Matsuo, I. Kitaguchi, Y. Takata, K. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, *28*, 2494-2502.
- [32] N.M. Gandhi, J. Nazareth, P.V. Divekar, H. Kohl, N.J. de Souza, *J. Antibiot.*, **1973**, *26*, 797-798.
- [33] H. Kohl, S.V. Bhat, J.R. Patell, N.M. Gandhi, J. Nazareth, P.V. Divekar, N.J. de Souza, H.G. Berscheid, H.W. Fehlhaber, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 983-986.
- [34] M.H. Lebrun, L. Nicolas, M. Boutar, F. Gaudemer, S. Ramomenjanahary, A. Gaudemer, *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 77-84.
- [35] E.A. Kaczka, C.O. Gitterman, E.L. Dulaney, M.C. Smith, D. Hendin, H.B. Woodruff, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1964**, *14*, 54-57.
- [36] S. Aoki, K. Higuchi, Y. Ye, R. Satari, M. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1833-1836.
- [37] H. Burmeister, G.A. Bennet, R.F. Vesonder, C.W. Hesseltine, J.A. Laugal, *J. Antimicrob. Chemother.*, **1974**, *32*, 759-765.
- [38] S.B. Singh, D.L. Zink, M.A. Goetz, A.W. Dombrowski, J.D. Polishook, D.J. Hazuda, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2243-2246.



- [39] H. Burmeister, *Chem. Abstr.*, **1976**, 84, 41985.
- [40] J.Y. Li, G. Strobel, J. Harper, E. Lobkovsky, J. Clardy, *Org. Letters*, **2000**, 2, 767-770.
- [41] L.T. Burke, D.J. Dixon, S.V. Ley, F. Rodriguez, *Org. Letters*, **2000**, 2, 3611-3613.
- [42] S. Sakuda, M. Ono, K. Furihata, J. Nakayama, A. Suzuki, A. Isogai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7855-7856.
- [43] H. Ikeda, N. Matsumori, M. Ono, A. Suzuki, A. Isogai, Nagasawa H., S. Sakuda, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 438-444.
- [44] S. Sakuda, M. Ono, H. Ikeda, T. Nakamura, Y. Inagaki, R. Kawachi, J. Nakayama, A. Suzuki, A. Isogai, H. Nagasawa, *J. Antibiot.*, **2000**, 53, 1265-1271.
- [45] S. Sakuda, M. Ono, H. Ikeda, Y. Inagaki, J. Nakayama, A. Suzuki, A. Isogai, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7399-7402.
- [46] T. Kondo, M. Sakurada, S. Okamoto, M. Ono, H. Tsukigi, A. Suzuki, H. Nagasawa, S. Sakuda, *J. Antibiot.*, **2001**, 54, 650-657.
- [47] M. Ono, S. Sakuda, A. Suzuki, A. Isogai, *J. Antibiot.*, **1997**, 50, 111-118.
- [48] B.H. Howard, H. Raistrick, *Biochem. J.*, **1954**, 57, 212-222.
- [49] D.J. Dixon, S.V. Ley, T. Gracza, P. Szolcsanyi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 839-841.
- [50] C.E. Meyer, *J. Antibiot.*, **1971**, 24, 558-560.
- [51] T.E. Eble, C.M. Large, W.H. DeVries, G.F. Crum, J.W. Shell, *Antibiot. Ann.*, **1956**, 893-901.
- [52] C. Neukom, D.P. Richardson, J.H. Myerson, P.A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 5559-5568.
- [53] P. DeShong, S. Ramesh, V. Elango, J.J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 5219-5224.
- [54] R.H. Schlessinger, G.R. Beberitz, P. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1777-1778.
- [55] R.H. Schlessinger, D.D. Graves, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 38, 4385-4388.
- [56] R.K. Boeckman, J.C. Potenza, E.J. Enholm, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 469-472.
- [57] I. Casser, B. Steffan, W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 586-589.
- [58] S. Matsunaga, N. Fusetani, Y. Kato, H. Hirota, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9690-9692.
- [59] F.J. Schmitz, M.K. Harper, D.J. Faulkner, *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 779-782.

- [60] D. Wolf, F.J. Schmitz, F. Qiu, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 170-172.
- [61] N.U. Sata, S. Matsunaga, N. Fusetani, R.W.M. van Soest, *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 969-971.
- [62] N.U. Sata, S.-I. Wada, S. Matsunaga, S. Watabe, R.W.M. van Soest, N. Fusetani, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2331-2339.
- [63] R.N. Lacey, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 850-854.
- [64] B.J.L. Royles, *Chem. Soc. Rev.*, **1995**, 95, 1981-2001.
- [65] R.K. Boeckman, J.E. Starrett, D.G. Nickell, E. Turos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 5549-5559.
- [66] R.K. Boeckman, A.J. Thomas, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2823-2824.
- [67] P. DeShong, N.K. Lowmaster, O. Baralt, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1149-1150.
- [68] T. Rosen, P.B. Fernandes, M.A. Marovich, L. Shen, J. Mao, A.G. Pernet, *Journal of Med. Chem.*, **1989**, 32, 1062-1069.
- [69] E. Turos, J.E. Audia, S.D. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8231-8236.
- [70] R.C.F. Jones, M. Tankard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1991**, 240-241.
- [71] S.V. Ley, P.R. Woodward, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 345-346.
- [72] S.V. Ley, S.C. Smith, P.R. Woodward, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1145-1174.
- [73] S.V. Ley, S.C. Smith, P.R. Woodward, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5829-5832.
- [74] S.V. Ley, D.A. Longbottom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 2231-2232.
- [75] R.C.F. Jones, G. Bhalay, J.M. Patience, P. Patel, *J. Chem. Res., Synop.*, **1999**, 250-251.
- [76] J.V. Lee, A.R. Branfman, T.R. Herrin, R.H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4225-4236.
- [77] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, *Römpf-Lexikon: Naturstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1997**.
- [78] B.L.C. Weedon, *Pure Appl. Chem.*, **1979**, 51, 435-445.
- [79] O. Isler, *Pure Appl. Chem.*, **1979**, 51, 447-462.
- [80] E. Widmer, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 741-742.
- [81] H. Pfander, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 735-740.
- [82] P. Wipf, P.D.G. Coish, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5053-5061.

- [83] P. Wipf, P.D.G. Coish, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5073-5076.
- [84] W. Mechlinski, C.P. Schaffner, P. Ganis, G. Avitabile, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 11, 3873-3878.
- [85] P. Ganis, G. Avitabile, W. Mechlinski, C.P. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4560-4566.
- [86] D.R. Worthen, M. Jay, P.M. Bummer, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **2001**, 27, 277-286.
- [87] S. Arikan, J.H. Rex, *Curr. Pharm. Des.*, **2001**, 7, 393-415.
- [88] T.E. Gupte, N.R. Chatterjee, R.K. Nanda, S.R. Naik, *Indian J. Chem., Sect. B*, **2000**, 39, 936-940.
- [89] B.H. Lipshutz, C. Lindsley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4555-4556.
- [90] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 580, 44-57.
- [91] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1995**, pp 841-848.
- [92] K.C. Nicolaou, M.W. Härter, J.L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann. /Recueil*, **1997**, 1283-1301.
- [93] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.
- [94] H. Pommer, P.C. Thieme, *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 109, 165-188.
- [95] M. Schlosser, K.F. Christmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5, 126-130.
- [96] W.S. Wadsworth, W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733-1738.
- [97] W.C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4405-4408.
- [98] S.V. McKinley, J.W. Rakshys, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 134-135.
- [99] A.G.M. Barrett, S.M. Cramp, R.S. Roberts, F.J. Zecri, *Org. Letters*, **1999**, 1, 579-582.
- [100] J.M. Williams, G.J. McGarvey, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4891-4894.
- [101] K.C. Nicolaou, R.A. Daines, Y. Ogawa, T.K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4696-4705.
- [102] K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1996**, pp 421-450.
- [103] K.C. Nicolaou, R.A. Daines, Y. Ogawa, T.K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4685-4696.

- [104] T. Hudlicky, J.O. Frazier, G. Seoane, M. Tiedje, A. Seoane, L.D. Kwart, C. Beal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3755-3762.
- [105] M.C. Moore, R.J. Cox, G.R. Duffin, D. O'Hagan, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9195-9206.
- [106] B. Dominguez, B. Iglesias, A.R. de Lera, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 15071-15098.
- [107] Paquette: N,N-Dimethylpropylenurea, in: *Reagents in Organic Synthesis*, **1990**.
- [108] R.H. Wollenberg, K.F. Albizati, R. Peries, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7365-7367.
- [109] R.H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *18*, 717-720.
- [110] S. Saito, M. Shiozawa, H. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 1769-1771.
- [111] S. Saito, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 611-612.
- [112] P. Wipf, P.D.G. Coish, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5073-5078.
- [113] R.F. Heck, *Pure Appl. Chem.*, **1981**, *53*, 2323-2332.
- [114] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, *57*, 1749-1758.
- [115] V. Farina, V. Krishnamurthy, W.J. Scott: The Stille Reaction, in: *Organic Reactions*, Vol. 50, John Wiley & Sons, Inc., Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1997**, pp 1-283.
- [116] J.K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-523.
- [117] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9585-9595.
- [118] L. Hegedus: Palladium in Organic Synthesis, in: *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1994**, pp 383-459.
- [119] J.W. Labadie, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6129-6134.
- [120] M.J. Remuninan, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7367-7371.
- [121] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7408-7410.
- [122] S. Laschat, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 289-291.
- [123] R.D. Stipanovic, A.A. Bell, O. O'Brien, M.J. Lukefahr, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 567-570.
- [124] H. Oikawa, Y. Murakami, A. Ichihara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 2955-2959.
- [125] Y. Hano, A. Ayukawa, T. Nomura, *Naturwissenschaften*, **1992**, *79*, 180-182.
- [126] D.E. Cane, W. Tan, W.R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 527-535.

- [127] A.I. Scott, *Acc. Chem. Res.*, **1970**, 3, 151-157.
- [128] G. Pohnert, *ChemBioChem*, **2001**, 2, 873-875.
- [129] H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1321-1322.
- [130] H. Oikawa, Y. Suzuki, K. Katayama, A. Naya, C. Sakano, A. Ichihara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1225-1232.
- [131] K. Katayama, J. Kobayashi, H. Oikawa, M. Honma, A. Ichihara, *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, 1384, 387-395.
- [132] K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D.J. Witter, J.P. Van den Heever, C.R. Hutchinson, J.C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11519-11520.
- [133] D.J. Witter, J.C. Vederas, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2613-2623.
- [134] V. Meyer, *Praxis der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie*, Salle und Sauerländer Verlag, Frankfurt am Main, Aarau, **1999**.
- [135] H.C. Dorn, *Anal. Chem.*, **1984**, 56, 747A-758A.
- [136] M. Spraul, M. Hoffmann, P. Dvortsak, J.K. Nicholson, I.D. Wilson, *Anal. Chem.*, **1993**, 65, 327-330.
- [137] K. Albert, M. Kunst, E. Bayer, M. Spraul, W. Bermel, *J. Chromatogr.*, **1989**, 463, 355-363.
- [138] K. Albert, M. Kunst, E. Bayer, H.J. de Jong, P. Genissel, M. Spraul, W. Bermel, *Anal. Chem.*, **1989**, 61, 772-775.
- [139] L.-H. Tseng, Dissertation, Universität Tübingen, **2000**.
- [140] D.I. Hoult, R.E. Richards, *Concepts in Magnetic Resonance*, **1976**, 4, 227-243.
- [141] D.J. Hore, *Meth. Enzymol.*, **1989**, 176, 64-77.
- [142] W.E. Hull: *Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [143] M. Gueron, P. Plateau, M. Decorps, *Progr. NMR Spectr.*, **1991**, 23, 135-209.
- [144] G. Wider, R.V. Hosur, K.J. Wüthrich, *J. Magn. Reson.*, **1983**, 52, 130-135.
- [145] G. Wider, S. Macura, A. Kumar, R.R. Ernst, K.J. Wüthrich, *J. Magn. Reson.*, **1984**, 56, 207-234.
- [146] M. Spraul, *Bruker Report*, **1988**, 1, 9-13.
- [147] K. Albert, G. Schlotterbeck, U. Braumann, H. Händel, M. Spraul, G. Krack, *Angew. Chem.*, **1995**, 107, 1102-1104.

- [148] S. Strohschein, G. Schlotterbeck, J. Richter, M. Pursch, L.-H. Tseng, H. Händel, K. Albert, *J. Chromatogr. A*, **1997**, 765, 207-214.
- [149] A.E. Derome, *Modern NMR-Techniques for Chemistry Research*, Pergamon Press, Oxford, **1987**.
- [150] S. Braun, H.-O. Kalinowski, S. Berger, *150 and More Basic NMR Experiments*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **1998**.
- [151] P. Harrison, P.A. Duspara, S.I. Jenkins, S.A. Kassam, D.K. Liscombe, D.W. Hughes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 4390-4402.
- [152] D. Schipper, J.L. van der Baan, F. Bickelhaupt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 2017-2022.
- [153] G. Durrant, R.H. Green, P.F. Lambeth, M.G. Lester, N.R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 2211-2213.
- [154] H. De Koning, G.N. Mallo, A. Springer-Fidder, K.E.C. Subramanian-Erhart, H.O. Huisman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1973**, 683-690.
- [155] J.J. Brown, R.N. Lenhard, S. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2183-2185.
- [156] F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J.M. Conia, *Synthesis*, **1978**, 63-65.
- [157] P. Quitt, J. Hellerbach, K. Vogler, *Helv. Chim. Acta*, **1963**, 46, 327-333.
- [158] K. H. Deimer, *Methoden d. Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4. Auflage **1952**, Vol. XV/1, S. 317.
- [159] E.J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6190-6191.
- [160] F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar, N. M. Khan, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 29, 3483-3487.
- [161] F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar, N. Chytil, *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 3623-3641.
- [162] F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 3642-3648.
- [163] E.J. Corey, L.O. Weigel, A.R. Chamberlin, H. Cho, D.H. Hua, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6613-6615.
- [164] T. Zoller, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6719-6720.
- [165] M. Abarbri, J.-L. Parrain, J.-C. Cintrat, A. Duchene, *Synthesis*, **1996**, 82-86.
- [166] C. Prakash, S. Saleh, I.A. Blair, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 19-22.
- [167] L.-M. Zhu, M.C. Tedford, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 6587-6611.
- [168] F. Bracher, J. Krauss, *Nat. Prod. Lett.*, **1998**, 12, 31-34.

- [169] D. A. Longbottom, A. J. Morrison, D. J. Dixon, S. V. Ley, Publikation in Vorbereitung, **2002**.
- [170] F. Blumenthal, B. Steffan, *Tetrahedron*, zur Veröffentlichung eingereicht, **2002**.
- [171] S.M. Makin, N.I. Telegina, *J. Gen. Chem. USSR*, **1962**, 32, 1082-1087.
- [172] R.K. Boeckman, R.B. Perni, J.E. MacDonald, A.J. Thomas, *Org. Synth.*, **1987**, 66, 194-202.





# Lebenslauf

Name: Florian Blumenthal  
Geboren: 10.05.1972 in München  
Eltern: Dr. Eckhart Blumenthal (verst. Feb. 1990) und  
Hannelore Blumenthal, geb. Potratz

## Schulbildung

Sep. 1978 – Jul. 1982 Grundschole Vaterstetten  
Sep. 1982 – Jul. 1991 Gymnasium Vaterstetten  
Juli 1991 Allgemeine Hochschulreife

## Zivildienst

Aug. 1991 – Okt. 1992 Nachbarschaftshilfe Vaterstetten

## Studium und Promotion

Nov. 1992 – Mrz. 1998 Studium der Chemie an der LMU München  
April 1995 Diplom-Vorprüfung  
Juli 1997 Diplom-Hauptprüfung  
Sep. 1997 – Mrz. 1998 Diplomarbeit bei Prof. Dr. W. Steglich (Dr. B. Steffan) am  
Institut für Organische Chemie der LMU München  
*Thema:* Untersuchungen zur Aufklärung der absoluten Konfiguration  
von Polycephalin C aus *Physarum polycephalum* (Myxomycetes)  
Mai 1998 – Nov. 2001 Anfertigung der Dissertation bei Prof. Dr. W. Steglich (Dr. B.  
Steffan) am Institut für Organische Chemie der LMU München  
*Thema:* Totalsynthese von  $^{13}\text{C}$ -markierten Physarorubinsäuren A und B  
aus *Physarum polycephalum* (Myxomycetes)  
Mai 1998 – Mai 2002 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische  
Chemie der LMU München, Mitglied des SFB 369 der  
Deutschen Forschungsgemeinschaft